

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

SERGE SIMON

Né à Strasbourg, le 23 Avril 1892

Travail du Laboratoire de M. le Docteur LESNÉ
à l'Hôpital Trousseau

HUILE DE FOIE DE MORUE

ET

Rachitisme Expérimental

Président : M. GUILLAIN, Professeur

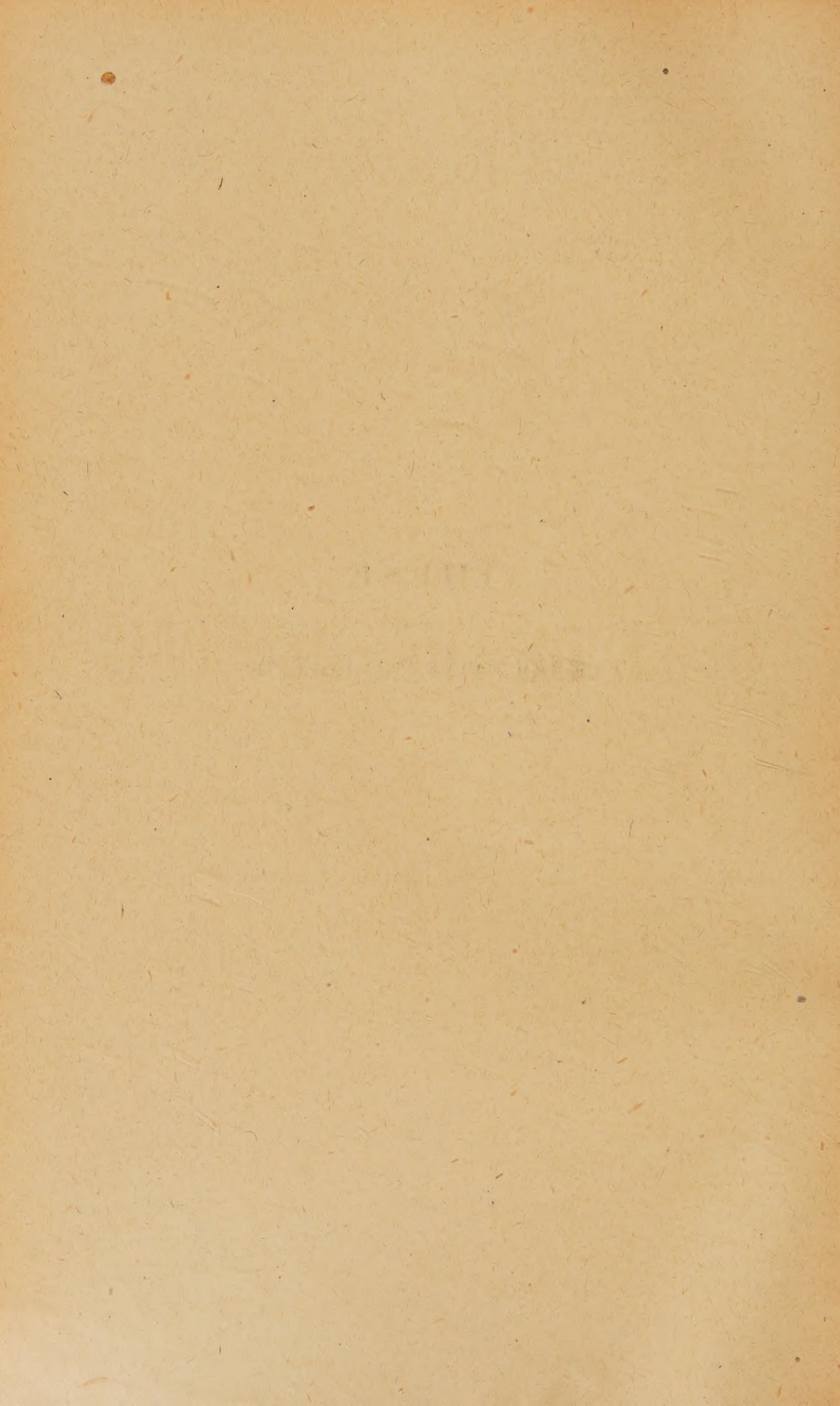
PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1926

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE



FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1926

THÈSE

N° _____

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE (DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

SERGE SIMON

Né à Strasbourg, le 22 Avril 1892

Travail du Laboratoire de M. le Docteur LESNÉ
à l'Hôpital Trousseau

HUILE DE FOIE DE MORUE

ET

Rachitisme Expérimental

Président : M. GUILLAIN, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

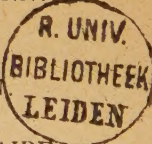
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1926

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.	NICOLAS.
Anatomie médico-chirurgicale.	CUNÉO.
Physiologie.	ROGER.
Physique médicale.	STROHL.
Chimie organique et chimie générale.	DESGREZ.
Bactériologie.	N...
Parasitologie et histoire naturelle médicale.	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale.	SICARD.
Pathologie chirurgicale.	LECENE.
Anatomie pathologique.	ROUSSY.
Histologie.	PRENANT.
Pharmacologie et matière médicale.	N...
Thérapeutique.	CARNOT.
Hygiène.	Léon BERNARD.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.	N...
Clinique médicale.	GILBERT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	WIDAL.
Hygiène et clinique de la première enfance.	MARFAN.
Clinique des maladies des enfants.	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique.	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J -L FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale.	DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Professeur sans chaire.	ROUVIÈRE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	Pathologie médicale
ALGLAVE	Pathologie chirurgi- cale
AUBERTIN	Pathologie médicale
BASSET	Pathologie chirurgi- cale
BAUDOUIN	Pathologie médicale.
BINET	Physiologie.
BLANCHETIÈRE	Chimie biologique.
BRANCA	Histologie.
BRULÉ	Pathologie médicale.
BUSQUET	Pharmacologie et ma- tière médicale.
CADENAT	Pathologie chirurgi- cale
CHAMPY	Histologie.
CHIRAY	Pathologie médicale.
CLERC	Pathologie médicale.
DEBRÉ	Hygiène.
I. de JONG	Anatomie pathologi- que.
DUVOIR	Médecine légale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FIESSINGER	Pathologie médicale
FOIX	Pathologie médicale.
GARNIER	Pathologie expéri- mentale.
HARVIER	Pathologie médicale.
HETZ-BOYER	Urologie.

MM.

HOVELACQUE	Anatomie.
JOYEUX	Parasitologie.
LABBÉ (Henri)	Chimie biologique.
LARDENNOIS	Pathologie chirurgi- cale.
LE LORIER	Obstétrique.
LEMAITRE	Oto-rhino-laryngolo- gie.
LEMIERRE	Pathologie médicale.
LÉVY-SOLAL	Obstétrique.
LHERMITTE	Pathologie mentale.
LIAN	Pathologie médicale.
MATHIEU	Pathologie chirurgi- cale.
METZGER	Obstétrique.
MOCQUOT	Pathologie chirurgi- cale.
MONDOR	Pathologie chirurgi- cale
MOÛRE	Pathologie chirurgi- cale.
MULON	Histologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
RIBIERRE	Pathologie médicale.
RICHET Fils	Physiologie.
TANON	Pathologie médicale.
VAUDESCAL	Obstétrique.
VERNE	Histologie.
VILLARET	Pathologie médicale,

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GOUGEROT	Pathologie médicale.
GUÉNIOT	Obstétrique.

MM.

RETTERER	Histologie.
--------------------	-------------

VI. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM.	
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
CHEVASSU.	Clinique chirurgicale.	LÆPER.	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST.	Clinique chirurgicale.
LEREBoullet.	Clinique médicale infantile.	RATHERY.	Clinique médicale.
		SCHWARTZ.	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé.	}	Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT.		Éducation physique.
LEDoux-LEBARD.		Radiologie clinique.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLAIN

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES NERVEUSES

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Témoignage de mes sentiments de respect et de gratitude pour le très grand honneur qu'il me fait en acceptant la présidence de cette thèse.

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR WIDAL

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

MEMBRE DE L'INSTITUT

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

*En témoignage de mon profond
respect.*

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR LESNÉ

MÉDECIN DE L'HÔPITAL TROUSSEAU

*Qui m'a inspiré ce sujet d'étude, qui
m'a aidé et guidé dans l'exécution
de ce travail.*

*Témoignage de mon respectueux atta-
chement et de ma reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR HAZARD
CHEF DES TRAVAUX DE PHARMACOLOGIE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
PHARMACIEN-CHEF DE L'HÔPITAL TROUSSEAU

A MONSIEUR EMILE ANDRÉ
DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES
PHARMACIEN-CHEF A L'HOSPICE DE LA SALPÊTRIÈRE

*Qui ont bien voulu m'aider dans mes
recherches physico-chimiques et do-
cumentaires.
En témoignage de reconnaissance.*

A MES AMIS LES DOCTEURS VAGLIANO ET CHRISTON

A MONSIEUR SIMONNET
DOCTEUR ÈS-SCIENCES
MÉDECIN-VÉTÉRINAIRE

*Dont les travaux sur le rachitisme expé-
rimental ont grandement facilité
mes recherches.*

A MADAME CHATAIN
INFIRMIÈRE DU LABORATOIRE DE M. LE DOCTEUR LESNÉ

*Qui fut pour moi une précieuse colla-
boratrice.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

- 1911 M. LE DOCTEUR HIRTZ (*in memoriam*).
1912 M. LE PROFESSEUR ROBIN.
M. LE DOCTEUR ROUTIER.

Externat

- 1913 M. LE DOCTEUR RICARD.
1914 M. LE DOCTEUR BRAULT.
1919 M. LE PROFESSEUR SERGENT.
1920 M. LE DOCTEUR P.-ÉMIE WEIL.
1921 M. LE PROFESSEUR WIDAL.
1922 M. LE DOCTEUR LESNÉ.
1923-24 M. LE PROFESSEUR GUILLAIN.

A MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS : BRULÉ, ABRAMI, LIAN ; A M. LE DOCTEUR COURCOUX, MÉDECIN DE L'HÔPITAL BOUCICAUT ; A MM. LES DOCTEURS MAY, JACQUET, MÉDECINS DES HÔPITAUX ; MM. G. LABEY ET MARCILLE, CHIRURGIENS DES HÔPITAUX ; A MM. LES DOCTEURS BRAUN, BARON, MAURER, JOLTRAIN, ROLLAND, ALAJOUANINE, DE GENNES ET MARQUEZY.

Introduction

En ces dernières années, la question du rachitisme expérimental a fait d'immenses progrès.

Actuellement il est possible de déterminer à coup sûr des lésions rachitiques sur le rat blanc, animal très sensible aux régimes rachitigènes.

Il est devenu facile d'étudier expérimentalement l'action de divers agents thérapeutiques sur le rachitisme.

Fait remarquable et qui donne au rachitisme expérimental toute son importance pratique, ces agents thérapeutiques très différents : phosphore, huile de foie de morue, lumière solaire, rayons ultra-violets, se sont montrés efficaces et sur l'animal d'expérience, et en clinique humaine.

Dans la première partie de ce travail, nous nous proposons :

1° De résumer à grands traits l'histoire de l'huile de foie de morue, les origines zoologiques, les modes de production de cette huile, l'histoire du rachitisme expérimental en y rattachant nos connaissances actuelles sur l'action de l'huile de foie de morue dans le rachitisme expérimental;

2° D'exposer l'état présent de la question du « facteur anti-rachitique ». Encore appelé par certains auteurs « vitamine lipo-soluble D », vitastérol E nous le nommerons simplement « *Facteur anti-rachitique* », afin d'éviter toute erreur de terminologie, certaines vitamines récemment étudiées ayant également été désignées par ces mêmes lettres D, ou E.

Le facteur anti-rachitique, un des principes actifs de l'huile de foie de morue, nous paraît, d'après des travaux récents, correspondre à une substance lipo-soluble non encore isolée, présente dans l'insaponifiable, mais distincte de la vitamine lipo-soluble A existant également dans l'huile de foie de morue, conférant à cette dernière son action sur la croissance et son action anti-vérophthalmique.

Nous n'étudierons pas la vitamine lipo-soluble A.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous exposerons nos recherches sur la teneur en facteur anti-rachitique de différentes huiles de foie de morue et de certaines huiles végétales.

PREMIÈRE PARTIE

PREMIERE PARTIE

I. — Historique

A. — Historique de l'huile de foie de morue

Il semble qu'à une époque très lointaine, les Groënlandais, les Lapons et les Esquimaux connaissaient l'huile de foie de morue, l'utilisant plutôt comme aliment que comme médicament.

Ce n'est que dans la seconde moitié du xviii^e siècle, que l'usage thérapeutique de cette huile a commencé à être connu en Europe. En 1766, à l'hôpital de Manchester, le D^r Kay, à la suite d'une cure heureuse, l'emploie avec succès par voie externe et par voie interne dans le rhumatisme chronique. Ce fait est rapporté en 1789 par Darbey.

Parcival, qui fut médecin à l'hôpital de Manchester, ayant constaté les excellents effets de ce produit, fait en 1771, entrer l'huile de foie de morue dans la pharmacopée anglaise. En 1782, Parcival et Bradsley en recom-

mandent l'usage dans les cas de goutte et de rhumatisme.

L'usage de cette huile ne se répand guère, en Angleterre, avant 1841 où un article de J. Hugues Bennet d'Edimbourg, en précise les propriétés thérapeutiques. Bennet revenait d'un voyage en Allemagne où, de même qu'en Hollande, l'emploi de l'huile de foie de morue donnait d'heureux résultats.

Il semble que dès les premières années du XIX^e siècle on ait utilisé cette huile en Hollande dans le traitement du rachitisme. La Société des Sciences et des Arts d'Utrecht avait donné en 1822 comme sujet de concours : « Les propriétés chimiques et thérapeutiques de l'huile de foie de morue ».

En 1822, pour la première fois en Allemagne, paraissait un article de Schenk sur les propriétés thérapeutiques de l'huile de foie de morue.

Le premier article rapportant la guérison de plusieurs cas de rachitisme par l'huile de foie de morue paraît en 1824. L'auteur, Schütte, rend hommage à Parcival qui introduisit l'huile de foie de morue dans la thérapeutique.

Schenk en 1826 confirmait ce travail rapportant quatre cas de guérison de rachitisme.

De cette époque date la diffusion en Allemagne de l'emploi de l'huile de foie de morue.

L'huile de foie de morue a été introduite en France par Bretonneau qui en obtint d'excellents résultats dans la cure du rachitisme. Ce fait fut communiqué à la Société de Médecine de Paris en 1837, par M. Roche. En

1836, de Villards fait paraître le premier article en France traitant de la grande valeur thérapeutique de cette huile. Mais ce n'est que quelques années plus tard que son usage s'est répandu grâce à l'enseignement de Trousseau.

L'huile de foie de morue eût alors une grande période de vogue. Elle fut inscrite dans la pharmacopée française pour la première fois en 1866. Mais à la vogue fit suite à la fin du xix^e et au commencement du xx^e siècle une période de défaveur relative ou du moins de discussion, en France comme dans le reste de l'Europe.

Les précis de pharmacologie de Polter 1902, de Stevens, 1903, de Peuzoldt, 1904, de Hare, 1907, de Cushuy 1911 et 1915, de Sollmann, la conseillent dans la tuberculose et le rachitisme parce que contenant des graisses facilement assimilables.

Heubner, Salge, Baginsky, Biedert la déconseillent comme inutile dans le rachitisme. Stölszner et Finkelshtein au contraire la recommandent surtout associée au phosphore. En 1912, Still lui dénie toute vertu spécifique.

En Allemagne les travaux de Schabad, d'Orgler, de Freud et de Schloss; en Amérique, ceux de Park et Howland, prouvent l'action nette de l'huile de foie de morue dans toute une série d'observations minutieusement étudiées.

Malgré les discussions scientifiques, l'huile de foie de morue resta toujours un remède très populaire dont l'usage n'a fait que croître mais gardant un caractère empirique jusqu'à ces dernières années.

Origine zoologique et modes de fabrication de l'huile de foie de morue ⁽¹⁾

L'huile de foie de morue est extraite du foie de poissons de la famille des Gadidés.

Les morues vivent et se déplacent par bancs dans l'Océan Atlantique Nord, ne descendant pas au-dessous du 45° de latitude Nord.

La morue franche (*gadus morrhua* L.) constitue la variété la plus importante de la famille des Gadidés. Mais, plus ou moins mêlés à ces bancs existent d'autres poissons de cette famille : morue charbonnière, haddock ou églefin, merlan jaune ou pollock, keila, lingue.

Dans la portion Nord du Pacifique vivent également en bancs différentes variétés de gadidés.

Les morues très voraces, se nourrissent de mollusques, de crustacés et de petits poissons surtout harengs et capelans dont elles suivent les migrations.

LES CENTRES DE PÊCHE SONT SITUÉS DANS L'ATLANTIQUE NORD sur les côtes de la Norvège, de l'Islande et du Groënland, sur celles du Labrador, de la Nouvelle-Ecosse, sur le banc de Terre-Neuve, dans les eaux territoriales du Maine et du Massachussets, jusqu'au nord de New-York.

DANS LA MER DU NORD, on pêche la morue sur les côtes d'Ecosse, du Danemark, et dans les parages des îles Feroë.

(1) Avec l'autorisation de l'auteur que nous tenons à remercier, nous extrayons ces renseignements concernant l'origine et la fabrication de l'huile de foie de morue, de l'article de M. André « L'huile de foie de morue ».

DANS LE PACIFIQUE, sur la côte Ouest de l'Amérique, au sud de l'Alaska, dans les parages de Vancouver et du détroit du Puget. Les Japonais exploitent les pêcheries de la mer d'Ochotsk près des côtes sibériennes.

Les bancs de morue n'apparaissent qu'à certaines périodes de l'année. Au moment du fraie, ces poissons recherchent pour y déposer leurs œufs des eaux calmes, peu profondes, d'une température de 3 à 6°.

Les armateurs français envoient chaque année un grand nombre de voiliers et de chalutiers pratiquer la grande pêche à la morue en Islande et sur les bancs de Terre-Neuve où nous possédons les deux îlots de Saint-Pierre et Miquelon qui nous servent de bases durant la campagne de pêche.

Mais si notre pays garde un rang important dans l'industrie de la morue salée, fait paradoxal, nous importons la presque totalité des huiles de foie de morue consommées en France.

Pour différentes raisons, nos pêcheurs ne tirent pas partie des foies des poissons pêchés qui sont avec les autres viscères jetés à la mer.

Les quantités d'huile de foie de morue française fabriquées à Saint-Pierre même ou à bord des chalutiers sont minimales.

La presque totalité des huiles de foie de morue consommées en Europe est fournie par la Norvège, qui possède le long de ses côtes plusieurs régions où la grande pêche à la morue est particulièrement fructueuse.

Un peu au-dessus du cercle polaire, les îles Lofoten sont séparées du continent par un bras de mer large de quel-

ques kilomètres abrité des tempêtes de l'Océan glacial et dont les bas fonds attirent les morues au moment du fraie. La saison de pêche des îles Lofoten (pêche « Skrei ») dure quatre mois, du début de janvier à la fin d'avril. Durant ces mêmes mois à sept cents kilomètres des îles Lofoten, on pêche sur le banc de Romsdal, à l'entrée du Moldefjord. Le centre de pêche de cette région est la petite ville d'Aålsund.

Une deuxième saison de pêche (pêche « Lodde ») a lieu au Finmark, province norvégienne proche de la Mourmanie russe, de mai à août.

Différents modes de préparation de l'huile de foie de morue médicinale

Procédé par autolyse. — (Rotting Process des Anglais). — Ce procédé primitif est encore employé dans certains villages de Norvège. Il consiste à placer des foies de morue dans un baril ouvert, souvent exposé au soleil, et à les soumettre à l'autolyse. On recueille de temps en temps l'huile qui surnage à la surface, huile acide, malodorante, très foncée.

Procédé « Lofoten » (Steam Jacketed Pan Process). Ce procédé, imaginé en 1853, par le Norvégien Peter Møller, consiste à cuire progressivement les foies dans les chaudières à double fond chauffé par la vapeur. Il existe des dispositifs qui permettent de chauffer les foies dans un courant de gaz inerte ou sous une très faible pression, dans le but d'éviter l'autoxydation de l'huile au contact de l'air.

Les poissons sont généralement vivants lorsqu'ils sont

amenés à quai, les foies extraits sont triés, privés de leur vésicule billiaire, puis lavés à grande eau, enfin coupés et mis à cuire sous la surveillance d'un opérateur qui, au moment convenable, fait un premier prélèvement d'huile. Un chauffage plus prolongé fournit une huile de deuxième extraction, souvent mêlée à la première.

Le résidu chaud est mis à égoutter dans des sacs de toile, et fournit une huile plus jaune mêlée parfois aux deux autres fractions ou réservée aux usages industriels.

Le résidu égoutté, est cuit à nouveau, passé à la presse, et donne une huile foncée.

Procédé « Finmark ».

Cuisson par action directe de la vapeur.

Les foies coupés sont placés dans une grande chaudière conique à pointe inférieure munie d'un robinet de vidange. La chaudière emplie est fermée à sa partie supérieure par un couvercle dont le centre laisse passer un tuyau de vapeur plongeant jusqu'au fond. Les foies sont ainsi cuits par contact direct avec un jet de vapeur. La cuisson terminée, après un certain temps de repos, le contenu de la chaudière se sépare en trois couches : une épaisse couche supérieure huileuse, couvrant une couche aqueuse; au fond le résidu des foies cuits. Ce résidu recuit à feu nu, mis sous presse donne une huile sombre.

Bergen, port du Sud de la Norvège, concentre une grande partie du commerce des huiles de foie de morue du Royaume. Là, les huiles provenant des différents centres de pêche, achetées par d'importantes firmes, sont raffinées.

Ce *raffinage* consiste à séparer par congélation les parties solides de l'huile et à filtrer à basse température. La portion incongelable est vendue pour l'usage pharmaceutique, la portion congelable, stéarine de morue, sert aux usages industriels.

Il est probable qu'en plus de cette opération, certaines maisons neutralisent leurs huiles trop acides, par la soude, ou décolorent des huiles sombres par filtration sur noir ou sur terre décolorante.

Nous ne ferons que mentionner le fait qu'une huile de foie de morue peut être additionnée d'une certaine quantité d'huile de sardine et d'huile de hareng de bonne qualité sans qu'il soit possible, même pour un chimiste spécialisé, de déceler la fraude.

Premières explications de l'action thérapeutique de l'huile de foie de morue

On chercha à expliquer les propriétés thérapeutiques de l'huile de foie de morue et l'on donna tour à tour un rôle actif à ses différents constituants connus.

En suivant l'ordre chronologique, ce furent successivement :

- 1° Les composés organiques bromés et iodés;
- 2° Les acides et les pigments biliaires;
- 3° Les bases organiques volatiles et fixes;
- 4° Les acides gras polyéthyléniques fortement saturés qui furent considérés comme les principes actifs.

M. Emile André, dans un article sur « l'Huile de foie de morue » paru dans le *Bulletin des Sciences Pharmaco-*

logiques, et auquel nous empruntons ces renseignements chimiques, remarque que le rôle thérapeutique des composés iodés et bromés ne doit pas être très grand : certaines huiles peu colorées n'en contiennent pas et l'on n'a donné aucune preuve sérieuse de leur efficacité. « Les matières biliaires ne passent pas en solution dans l'huile de foies privés de leur vésicule et mis à cuire dès qu'ils ont été extraits des poissons vivants. Il ne faut guère accorder de créance à l'opinion qui veut y voir des principes actifs ». « La question des alcaloïdes est plus compliquée et il est difficile actuellement de se faire une opinion certaine à son sujet. »

« Nous savons aujourd'hui, dit M. André, que les huiles d'animaux marins présentent des caractères spéciaux qui les différencient des huiles et graisses d'origine végétale ou d'origine animale terrestre. Le plus important de ces caractères est de contenir, à l'état de glycérides, des acides gras fortement non saturés contenant jusqu'à cinq liaisons éthyléniques dans leur molécule. Doit-on attribuer à ces acides gras une part de l'activité thérapeutique de l'huile de foie de morue? Assurément oui. Les recherches poursuivies par les physiologistes au cours des vingt dernières années ont permis de connaître quel est le rôle de la fonction éthylène. On admet aujourd'hui qu'elle présente un point d'attaque préparé pour une oxydation ultérieure et que cette oxydation provoque une rupture de la molécule à l'endroit même de la liaison éthylénique avec production de molécules de faible condensation plus facilement assimilables. C'est dans le foie que les acides gras saturés seraient transformés en acides

éthyléniques, cet organe jouant vis-à-vis d'eux le rôle d'un agent de déshydrogénation. Les huiles de foie seraient donc mieux préparées à être comburées que celles que l'on retire d'autres organes, il faut ajouter que chez les animaux à température variable (animaux à sang froid), les oxydations se produisent à bas potentiel; il est donc naturel que chez eux les substances à oxyder soient mieux préparées à l'être. Les recherches de Tsujimoto ont montré que les acides fortement non saturés du groupe clupanodonique existent dans les huiles ou graisses retirées de la plupart des vertébrés à température variable, poissons marins, poissons d'eau douce, chéloniens, ophidiens, etc.

« Il paraît donc logique de penser que l'huile de foie de morue est un aliment respiratoire de premier ordre, facile à comburer et qu'il doit à cela une bonne part de son activité thérapeutique. »

Une notion capitale nouvelle préparée par les travaux de Hopkins, fut affirmée par les travaux de Funk : la notion de vitamine et de maladie par carence.

On pensa alors qu'il fallait attribuer à la présence de vitamines les vertus thérapeutiques de l'huile de foie de morue et l'on émit l'hypothèse que le rachitisme pouvait être une maladie par carence, hypothèse que les faits ne devaient pas confirmer. Mais une série remarquable de travaux fut entreprise, qui permirent :

1° *De reproduire expérimentalement les lésions du rachitisme;*

2° *D'étudier expérimentalement l'action de l'huile de foie de morue;*

3° *De rechercher parmi les corps constituants de cette huile celui ou ceux qui sont actifs.*

B. — Histoire du rachitisme expérimental

1° Magendie crut déterminer des lésions de rachitisme en nourrissant de jeunes chiens avec de la gélatine. Les animaux sacrifiés portaient des lésions osseuses qui semblèrent être rachitiques.

En 1838, les expériences de Jules Guérin eurent un grand retentissement; des jeunes chiens d'un mois furent sevrés et mis à un régime de patée de pain et de viande. Après trois mois, ils présentèrent tous de la diarrhée et étaient rachitiques.

Ces expériences dont le détail ne fut jamais précisé, illustraient la théorie alors prédominante de J.-L. Petit : le rachitisme n'avait qu'une cause, la privation du sein maternel, doctrine erronée que Trousseau appuya de son autorité.

Tripier en 1874 ne réussit pas à reproduire les expériences de Guérins.

Troitzky en 1896 aurait rendu rachitiques de jeunes chiens en les nourrissant exclusivement de pommes de terre et les purgeant chaque jour.

Fundlay, en 1908, privant totalement d'exercices de jeunes animaux qui par ailleurs étaient dans des conditions d'hygiène et d'alimentation normale, aurait constaté sur les os de ces animaux des signes de rachitisme.

Il faut arriver à 1912 pour trouver dans la littérature médicale des expériences comportant un test sérieux : le contrôle histologique. Marfan et Feuillé purent, grâce à

l'histologie, contrôler que les lésions déterminées sur de jeunes chiens par des injections de tuberculine n'étaient pas des lésions rachitiques.

En 1913, Claude et Rouillard rapportèrent quelques cas de rachitisme de lapins dont les procréateurs avaient été privés de corps thyroïde.

Toutes ces expériences ont pour défaut de n'être pas effectuées dans des conditions rigoureusement fixées, de ne pas apporter de preuve certaine et surtout de ne pouvoir être reproduites en séries.

Ce n'est qu'en 1918 avec les importantes expériences de Mellanby que le problème du rachitisme expérimental entre dans une nouvelle voie.

2° EXPÉRIENCES DE MELLANBY.

Depuis longtemps des expérimentateurs tels que Falta et Nøggerath (1905), que Jacob (1906), Mc. Collum, puis Osborne et Mendel (1909), étaient frappés de ne pouvoir entretenir des animaux d'expérience avec des régimes composés d'aliments artificiels. Ces régimes artificiels bien définis étaient incomplets alors que les régimes naturels non définis sont complets.

Hopkins en 1912, publiant des expériences faites déjà en 1906, établissait que de très faibles quantités de lait ou d'extrait alcoolique de lait agissait remarquablement sur la croissance de rats mis à des régimes purifiés.

En 1911, Funck découvrait et décrivait la première vitamine spécifique, hydro-soluble, anti-béribérique, vitamine B.

En 1914, dans son livre devenu depuis célèbre, sur les vitamines, Funck émettait l'hypothèse que le rachitisme pouvait comme le béribéri être une avitaminose « se rencontrant seulement lorsque certaines substances dans le régime, essentielles pour le métabolisme normal, manquent ou sont en taux insuffisant. Ces substances se rencontrent dans le lait maternel ainsi que dans l'huile de foie de morue, mais manquent dans le lait stérilisé et dans les céréales. »

Mellanby, en 1918, publia toute une série d'expériences portant sur plus de 400 jeunes chiens et tendant à prouver que le rachitisme était une maladie par carence. Il mettait des animaux de deux mois environ à des régimes rachitigènes auxquels il ajoutait les substances à étudier. Il se basait pour le diagnostic de rachitisme : sur l'examen macroscopique et microscopique des os, sur l'examen radiologique, sur le dosage du calcium des os.

Les conclusions de ces travaux furent les suivantes :

Le rachitisme est dû à la carence de la vitamine A lipo-soluble;

La carence de la vitamine B, hydro-soluble, est sans action sur le rachitisme;

Le déficit du calcium dans le régime provoque non le rachitisme mais l'ostéoporose;

L'adjonction de viande au régime rachitigène carencé en diminuerait l'effet. Le pain semblerait favoriser le développement du rachitisme;

L'huile de foie de morue est particulièrement riche en vitamine lipo-soluble A et annule l'effet du régime. Le beurre contient de la vitamine A. Les huiles végétales paraissent n'en contenir que peu ou pas.

Les expériences de Mellanby étaient critiquables et furent critiquées : les régimes manquaient de rigueur dans leur composition, le dosage des sels entrant dans la ration n'était pas établi; l'examen histologique des os manque de précisions.

Reprises par d'autres auteurs, ces expériences ne donnèrent pas les mêmes résultats. Il fut impossible de déterminer du rachitisme par des régime uniquement carencés en facteur lipo-soluble A, la carence de ce facteur détermina régulièrement :

un arrêt de la croissance,
de la xérophthalmie,
une cachexie rapide.

Bien qu'erronnés en certains points de leurs conclusions, ces travaux, par les discussions qu'ils firent naître, par les faits importants et par la méthode de recherche qu'ils apportent, provoquèrent les expériences capitales des chercheurs américains.

3° LES EXPÉRIENCES AMÉRICAINES

En janvier 1921, Mc. Collum, Simmonds, Shipley et Park, reprenant les travaux de Mellanby, publiaient une série de régimes différents reproduisant chez le rat des lésions comparables à celles du rachitisme humain. Certains de ces régimes étaient déficients en vitamine lipo-soluble; d'autres avaient une teneur faible en phosphore ou en calcium.

En mars 1921, Sherman et Pappenheimer établissaient

un régime bien équilibré composé de farine 95 %, de lactate de calcium 3 %, de chlorure de sodium 2 % et d'une trace de citrate de fer. Ce régime ne contient ni protéine, ni phosphore, ni vitamine A, B, C.

Dans leurs publications suivantes, Pappenheimer, Mc. Cann, Zucker et Hess, montraient que ce régime restait rachitigène malgré l'adjonction de vitamine A (beurre), de vitamine B (levure), de vitamine C (jus d'orange) ou de potassium.

Shipley, Mc. Collum, Simmonds et Park, à la même époque, arrivaient au même résultat avec des régimes pauvres en phosphore qui perdaient leur pouvoir rachitigène par la seule adjonction de petites quantités de phosphore.

Ainsi les recherches de Mc. Collum et de ses collaborateurs et celle de Sherman, Pappenheimer et leurs collaborateurs, arrivaient aux mêmes importantes et définitives conclusions :

a) *L'absence dans un régime de vitamine lipo-soluble A détermine chez les animaux d'épreuve non pas des lésions de rachitisme, mais un arrêt de la croissance et de la xérophthalmie; les troubles causés par un tel régime ont un retentissement sur le système osseux, mais les lésions déterminées ne sont pas du type rachitigène : elles sont du type décrit par Schmorl sous le nom d'ostéoporose pseudo-rachitique;*

b) *C'est l'absence de phosphore qui provoque les lésions typiques du rachitisme.*

Pour que le développement osseux s'effectue normalement, il faut que la quantité de phosphore soit de 150 à

160 milligrammes pour 100 grammes de nourriture. Au-dessous de 110 milligrammes, les lésions rachitiques apparaissent, à condition que la quantité de calcium du régime soit suffisante;

c) Composition du régime.

Pour obtenir des lésions rachitiques; il faut que le régime soit, non seulement carencé en phosphore, mais bien équilibré, en sorte que la croissance de l'animal soit possible.

Tous les auteurs : Mellanby, Shipley, Mc. Collum, Park, avaient constaté que le rachitisme expérimental ne peut se développer sur un animal dont la croissance est arrêtée.

En clinique, ce fait avait été dès longtemps observé. Chez les enfants débiles ou prématurés, le rachitisme n'apparaît qu'au cours des poussées de croissance, et Marfan a fait remarquer la fréquence plus grande du rachitisme chez l'enfant d'aspect floride que chez l'hypotrophique.

Ainsi le régime doit être bien équilibré en albumine, hydrate de carbone et graisses, et contenir les sels minéraux nécessaires à la croissance.

Parmi les sels nécessaires à la croissance, deux seulement jouent un rôle dans la détermination du rachitisme expérimental : le phosphore et le calcium.

Nous avons déjà vu l'importance de la carence phosphorée : le taux du phosphore ne doit pas dépasser 110 milligrammes pour 100 grammes de nourriture. Mais si dans le régime on supprime également le calcium, on obtient un arrêt de la croissance et il est ainsi impossible de déterminer du rachitisme. Une quantité suffisante de calcium est indispensable à la croissance.

Pappenheimer, puis Mc. Collum, Simmonds, Shipley et Park ont parfaitement précisé ce rôle du calcium. Remplaçant une partie du lactate de calcium de leur régime par du phosphate de potasse, par du phosphate de soude, du phosphore, de la lecithine ou de l'acide nucleinique, ils n'ont pu obtenir de rachitisme.

Les deux régimes 84 et 85 de Pappenheimer répondent à ces conditions :

Régime 84 de Pappenheimer

Farine de blé.....	95	%
Lactate de Ca.....	2.9	%
Chlorure de Na.....	2	%
Citrate de fer.....	0 10	%

Régime 85 de Pappenheimer

Farine de blé.....	80 9	%	<i>Mélange salin pour 100 gr. de régime</i>	
Albumine d'œufs....	10	%		
Beurre.....	5	%		
Mélange de sels.....	4.1	%		
			KCl.....	0 gr. 85
			Co ³ Na ²	0 85
			Co ³ Mg.....	0 286
			Lactate de Ca...	2
			Citrate de fer...	0 1
			KI.....	0 0002
			Mn So ³	0 00078
			Na Cl.....	0 0 00024
			(So ⁴) KAl.....	0 00024

Ce mélange salin est constitué de chlorure de potassium, de carbonate de soude, de carbonate de magnésie, de lactate de calcium, de citrate de fer et de très petites quantités d'iodure de potassium, de sulfate de manganèse, de fluorure de sodium et d'alun de potasse.

Il a été composé après l'analyse de laits de petits mammifères et en reproduit la teneur en sels minéraux.

Le régime 84, pauvre en phosphore et suffisamment

riche en calcium, facile à préparer, ne provoque pourtant pas absolument régulièrement des lésions de rachitisme sur les animaux de l'avis même des auteurs américains. Cela s'explique par le fait qu'il est carencé en vitamine lipo-soluble A et en certains amino-acides nécessaires à la croissance.

Le régime 85 qui contient ces amino-acides, de la vitamine A (beurre) et un mélange salin bien dosé, favorise la croissance et grâce à sa très faible teneur en phosphore, donne des résultats absolument constants.

Ces expériences reprises par Zilva et Golding, Drummond et Coward, par Tozer, par Mac. Kay; en France pour la première fois par Lesné, Vagliano et Christou, ont donné les mêmes résultats avec une constance remarquable.

Actuellement le régime 85 de Pappenheimer est devenu classique et presque tous les chercheurs l'emploient pour déterminer le rachitisme expérimental.

Les conditions d'expérimentation, malgré la valeur du régime 85, doivent être *rigoureusement réglées* si l'on veut obtenir de bons résultats :

Il faut prendre de jeunes rats blancs de un mois environ, au moment du sevrage, pesant aux environs de 30 grammes. Ces jeunes rats doivent être nés de parents bien nourris et élevés dans de bonnes conditions d'hygiène. Les animaux d'expérience doivent être mis seul ou tout au plus à deux dans des cages bien lavées chaque jour.

La nourriture doit être donnée abondamment sous forme

de poudre homogène, l'eau mise à part dans un petit récipient bien fixé à la cage.

Tout animal qui maigrit ou tout au moins dont la croissance s'arrête, doit être exclu.

Pendant toute la durée de l'expérience, 21 à 50 jours, les animaux sont maintenus *dans l'obscurité*. En effet la carence solaire joue un rôle dans l'étiologie du rachistime, rôle énoncé par certains auteurs allemands, Vogel, Kasswitz et Fischl, et affirmé surtout par Hess en Amérique, par Lesné et de Genne en France. Le rôle important de la lumière a été encore précisé par les nombreux travaux récents qui ont suivi les premières communications en France de Lesné et de Genne sur la cure du rachitisme expérimental et humain par les rayons ultra-violet.

Ainsi l'obscurité renforce l'action du régime rachitigène.

4° LES EFFETS DU RÉGIME RACHITIGÈNE 85 DE PAPPENHEIMER SUR LE RAT BLANC PRIVÉ DE LUMIÈRE

Très rapidement on peut constater les effets de ce régime sur l'animal en expérience : vers le 12^e jour environ, l'animal devient moins alerte; à la fin de la troisième semaine, il se déplace avec lenteur; au 40^e jour, il est généralement impotent, ses membres ne le soutiennent plus, il ne se traîne que pour chercher sa nourriture. Il dépasse rarement le 60^e jour, et meurt cachectique, fréquemment par infection pulmonaire.

A la fin de la première semaine du régime, on peut constater des stigmates osseux comparables à ceux du rachi-

tisme de l'enfant : chapelet costal, élargissement des portions juxta-épiphysaires des os longs, puis déformation thoracique, fracture spontanée, dents décalcifiées et fragiles. La cyphose vertébrale n'apparaît guère avant la fin de la troisième ou quatrième semaine.

La radiographie permet de contrôler et de préciser les données fournies par la simple palpation de l'animal vivant, décelant : la décalcification osseuse, l'élargissement des extrémités diaphysaires, parfois l'incurvation de la diaphyse du tibia, l'irrégularité de la ligne d'ossification. Le chapelet costal est rarement visible.

Stigmata sanguin. — Howland et Kramer ont signalé les premiers la diminution très marquée du taux du phosphore inorganique du sang. La diminution du taux du calcium est moins constante.

La teneur en calcium du système osseux est très diminuée.

A l'autopsie, dès le quinzième jour, les lésions paraissent nettes et sont déjà toujours extrêmement marquées au 21^e jour.

L'examen macroscopique des os révèle les stigmates déjà décrits.

L'examen histologique est d'une importance extrême, surtout dans les cas de rachitisme léger et dans tous les cas douteux, affirme seul le diagnostic de lésions réellement rachitiques.

Avant d'étudier les lésions histologiques que l'on trouve dans le rachitisme expérimental du rat, nous rappellerons l'aspect histologique d'une côte normale de jeune rat. Nous reproduirons la description de l'histologie de la côte

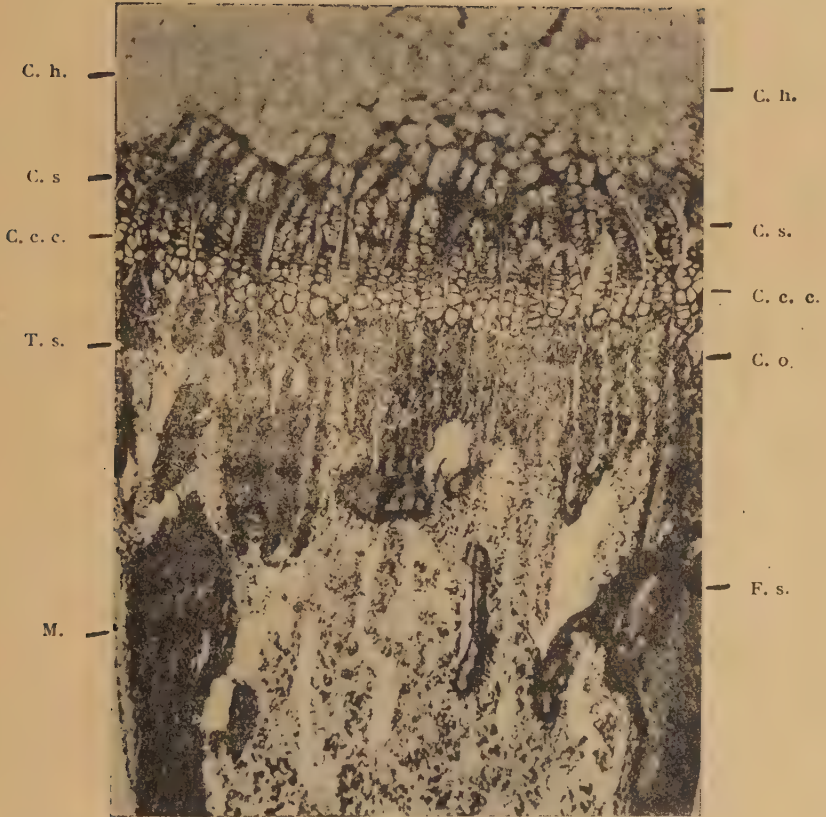


Fig. 1. — Coupe de l'extrémité antérieure d'une côte normale de jeune rat.
C. h., cartilage hyalin ; C. s., cartilage sérié ; C. c. c., couche chondro-calcaire ; C. o.,
couche ossiforme ; T. s., tissu spongieux ; M., Moelle.

normale et de la côte rachitique du rat faite par MM. Lesné, Vagliano et Christou dans un rapport présenté à la Société de pathologie comparée (voir figure 1).

HISTOLOGIE DE LA CÔTE NORMALE D'UN RAT DE 50 A 60 JOURS.

Si l'on pratique une section de la côte suivant son grand axe en allant du cartilage vers le tissu osseux, on trouve :

1° Le cartilage hyalin, cartilage au repos de couleur blanche, et qui apparaît au microscope constitué par une substance fondamentale amorphe, parsemée de capsules qui renferment les cellules cartilagineuses;

2° Au-dessous du cartilage hyalin, on trouve la couche chondroïde ou cartilage sérié ou zone proliférante bleuâtre, translucide. Au microscope les cellules cartilagineuses se sont multipliées et tassées; elles forment des traînées longitudinales parallèles au grand axe, de l'os, ressemblant à des piles de monnaie;

3° Immédiatement après, existe la couche chondro-calcaire, ou cartilage calcifié, ou zone de calcification préparatoire grise, mate et dont l'épaisseur est à peine le quart ou le cinquième de la précédente. Au microscope, les cellules cartilagineuses sont plus grosses, de disposition moins régulière, renfermant parfois des vacuoles et leur noyau peut être en pycnose. La substance fondamentale qui les sépare est infiltrée de sels calcaires qui existent aussi dans les capsules.



Fig. 2. — Coupe de l'extrémité antérieure de la côte d'un jeune rat soumis au régime 84 pendant 30 jours. Cet animal présentait des nodosités chondro-costales et du gonflement des épiphyses. On remarque sur cette coupe la production excessive du tissu ostéoïde anormal dans le cortex, l'hypertrophie de la substance fondamentale du cartilage, l'hyperplasie des colonnes cellulaires constituant le cartilage sérié, le bouleversement des différentes couches, dont les limites ne sont plus rectilignes, l'absence de calcification.

S. F., substance fondamentale hypertrophiée et non calcifiée. T. s., tissu spongieux T.o.p., tissu ostéoïde périchondral. C., cortex épais. V., vaisseau.

Sur la côte normale les deux couches chondroïde et chondro-calcaire sont limitées par des lignes droites

4° *Au-delà de la couche chondro-calcaire existe la couche ossiforme ou tissu spongieux. Les capsules sur le prolongement de celles de la couche précédente s'ouvrent les unes dans les autres et forment des boyaux longitudinaux, plus obliques dans les parties profondes, renfermant des capillaires qui proviennent de la moelle et du périoste. Ces boyaux sont séparés par les travées du cartilage calcifié continuant celles de la couche précédente : ce sont les travées directrices de l'ossification; sur la paroi des boyaux se déposent les ostéoblastes qui, s'entourent d'une substance organique : l'osséine; cet ensemble forme le tissu ostéoïde qui tapisse la paroi des boyaux et s'infiltre de sels calcaires. Les ostéoblastes deviennent cellules osseuses, le tissu ostéoïde devient tissu osseux, les boyaux se transforment en aréoles de tissu spongieux et en canaux de Havers. L'ossification est plus marquée près de la moelle.*

Une couche de tissu ostéoïde calcifié forme le cortex qui entoure l'os costal sous le périoste et cesse à la limite de la couche chondroïde où il se perd sous le tissu périchondral.

HISTOLOGIE DE LA CÔTE RACHITIQUE D'UN RAT DE 50 A 60 JOURS

Sacrifiés après 21 jours de régime, ces animaux ont au niveau des côtes des lésions histologiques dont les caractères essentiels sont les suivants : (voir figure 2),

a) Production anormale de tissu ostéoïde dans le cortex de la région sous-chondrale et le long de la diaphyse;

b) La substance fondamentale dans la zone de cartilage au repos, paraît hypertrophiée.

c) Hypertrophie irrégulière des couches chondroïde et chondrocalcaire ; les cellules sont inégales de volume et les traînées cellulaires formant le cartilage sérié, ont doublé ou triplé de longueur.

Ces couches du cartilage au lieu d'être séparées par une ligne droite, pénètrent irrégulièrement l'une dans l'autre et sont limitées par une ligne irrégulière. Il existe même des cellules cartilagineuses aberrantes dans la couche ossiforme.

d) Absence complète de dépôt calcaire dans la couche chondro calcaire, dans la couche ossiforme et dans le cortex.

e) Vascularisation intense dans la zone spongieuse et dans la zone chondrocalcaire avec capillaires dilatés;

f) Pas d'altérations évidentes de la moelle osseuse.

5° INFLUENCE DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE SUR LE RACHITISME EXPÉRIMENTAL

Les travaux américains avaient fixé la technique du rachitisme expérimental. Il devenait possible d'étudier expérimentalement l'action des substances agissant sur le rachitisme, telles que l'huile de foie de morue dont les vertus thérapeutiques n'étaient connues qu'empiriquement.



Fig. 3. — Côte d'un rat rachitique (régime 85) après 15 jours de traitement à l'huile de foie de morue. La guérison est ici presque complète, la calcification est normale, le bouversement cellulaire est minime, la disposition des cellules cartilagineuses est régulière. L'intensité de la circulation capillaire accompagne le processus de guérison.

C., cortex. T. s., tissu spongieux. C. c., cellules cartilagineuses. V., vaisseaux.

En 1920-21, Shipley et Park, Mc. Collum et Simmonds publiaient une série d'observations remarquables prouvant que l'adjonction au régime hypophosphoré de quantités minimales d'huile de foie de morue permettait à la calcification de s'accomplir normalement.

Ils établissaient que cette huile agit préventivement et aussi curativement.

Pappenheimer décrit le processus de guérison histologique des rats rachitiques traités par l'huile de foie de morue.

Park, Ruth A. Guy et Powers ont signalé que le taux du calcium et du phosphore diminué dans le sang du rat rachitique remonte sous l'influence de l'huile de foie de morue qui pourtant ne contient ni calcium, ni phosphore.

Park et Howland publient en 1921 toute une série de cas de rachitisme guéri par l'huile de foie de morue et reproduisent une série de radios sur lesquelles on peut suivre le processus rapide de recalcification.

M. Lesné a repris en France l'étude de l'action de l'huile de foie de morue publiant avec ses élèves Vagliano et Christou les résultats de ses expérimentations.

Ces auteurs mirent de jeunes rats au régime 85.

Quinze jours après le début des expériences ils constatèrent que les jeunes rats étaient bien rachitiques; ils ajoutèrent alors à leur régime deux à quatre gouttes d'huile de foie de morue brune.

Dix jours après le début de ce traitement on constate sur les animaux sacrifiés le premier stade de guérison qui est un dépôt de calcium dans la couche chondro-calcaire, dans la couche ossiforme et dans le cortex (voir fig. 3).

Ils observèrent de plus une vascularisation intense

autour des cellules cartilagineuses proliférées dont un grand nombre est en voie de désintégration, leur noyau étant à peine visible et leur protoplasma mal coloré.

« Après 15 à 20 jours de traitement, écrit M. Lesné, les animaux ont augmenté de 30 à 35 grammes, il existe toujours un gonflement de la région chondro-costale, mais il n'y a pas de déformation thoracique, les dents sont solides et blanches; il n'y a pas de fracture osseuse.

« A ce moment la guérison histologique est encore plus évidente. Le calcium s'est déposé partout où il doit être normalement; la substance fondamentale est peu hypertrophiée; le tissu ostéoïde a presque complètement disparu; la limite des couches chondroïdes et chondro-calcaires tend à se rapprocher de la ligne horizontale, les cellules cartilagineuses qui ont pénétré dans la couche spongieuse y sont rares, et en voie de destruction.

« L'intensité de la circulation capillaire dans la zone chondro-calcaire et dans la zone spongieuse avec capillaires dilatés, paraît accompagner constamment le processus de guérison ».

Ainsi la preuve expérimentale est faite de l'action préventive et curative de l'huile de foie de morue.

QUEL EST LE MODE D'ACTION DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE?

Ce mode d'action reste très mystérieux. Il est certain que cette huile agit comme régulateur de la calcification et paraît suppléer à l'absence de l'ion Ph^+ .

Park, Ruth A. Guy et Powers ont signalé que le taux du calcium et du phosphore diminué dans le sang du rat

rachitique remonte sous l'influence de l'huile de foie de morue qui pourtant ne contient ni calcium ni phosphore.

Le sang du rat normal contient :

Ph. minéral 5,5 mmgr. pour 100 cmc de sérum.

Ph. organique 27,3 p. 100.

Ph. hydrolisable 4.5 p. 100.

Lorsqu'un rat est mis à un régime dans lequel le rapport du phosphore au calcium est inférieur à l'unité : calc. 0,25 p. 100; ph. 0,54 p. 100.

Le sang de cet animal contient : Ph. minéral : 2 mmgr. 5 p. 100; ph. organique 22,1 p. 100; ph. hydrolisable 4 p. 100.

Si l'on donne à cet animal de l'huile de foie de morue, le phosphore minéral remonte à 4 mmgr.; le phosphore organique descend à 21,9; le phosphore hydrolisable descend à 3,8.

Ainsi l'action de l'huile de foie de morue paraît être de remonter de taux de phosphore minéral, restant sans action sur le phosphore organique et le phosphore hydrolisable.

L'hypocalcémie serait loin d'être constante dans le sang du rat rachitique.

Lesné et Vagliano ont démontré que l'huile de foie de morue injectée par voie sous-cutanée à de jeunes rats soumis à un régime rachitigène n'avait par cette voie aucune action anti-rachitique. Ainsi le facteur anti-rachitique diffère des autres vitamines et n'agit que par la voie entérale.

En 1923, Zucker et Matzner ont fait une intéressante communication : les régimes employés pour déterminer

le rachitisme animal contiennent un excès de bases sur les acides et si ces régimes sont rendus plus acides, ils perdent leur pouvoir rachitigène.

D'autre part, le taux de l'ion H. du contenu gastrique de l'enfant est inférieur à celui de l'adulte. Une nouvelle baisse de l'ion H. pourrait diminuer appréciablement le calcium soluble et l'acide phosphorique absorbable.

Pensant qu'il y avait possibilité d'expliquer l'action de l'huile de foie de morue dans le rachitisme, les auteurs étudièrent son effet sur le contenu intestinal.

Les feces de rats soumis au régime 84 mises en suspension dans l'eau donnent un pH de 7,4 à 8,0.

Si les rats reçoivent de l'huile de foie de morue ou un extrait actif, en quelques jours les feces deviennent plus acides et donnent un pH. de 6,2 ou même de 5,7.

L'huile de coton ne détermine aucun changement à la réaction alcaline des feces de rats rachitiques.

L'huile de foie de morue en injections sous-cutanées ne provoquent aucune guérison ni aucun changement à la réaction des selles.

Cet important travail confirme d'une part l'expérimentation de Lesné et Vagliano et d'autre part, l'opinion depuis longtemps affirmée par Marfan que les troubles gastro-intestinaux ont une importance primordiale dans l'étiologie et la pathogénie du rachitisme.

II. — Principes actifs de l'huile de foie de morue

Vitamine lipo-soluble A. et Facteur anti-rachitique

Nous avons vu précédemment que l'on avait donné un rôle actif successivement à chacun des constituants chimiquement connus de l'huile de foie de morue.

Parmi ceux-ci, les acides gras polyéthyléniques fortement non saturés paraissent avoir seuls une action eutrophique en tant que corps faciles à comburer et à assimiler.

Les travaux de ces treize dernières années ont démontré que la portion active des huiles de foie de morue répondait à des corps non isolés, actuellement indosés, liposolubles, et dont l'extrême puissance biologique développée par une quantité infime n'est comparable qu'à l'action des diastases ou des catalyseurs.

C'est en effet la notion de vitamine découverte par Funck qui éclaira le mode d'action thérapeutique de l'huile de foie de morue.

Funck avait décrit en 1911 une vitamine hydro-soluble contenue dans le son de riz et dont la carence provoquait

le béribéri. Cette vitamine fut appelée postérieurement vitamine B.

En 1913, Mc. Collum et Davis décrivaient une nouvelle vitamine : vitamine A ou facteur lipo-soluble A.

Mc. Collum et Davis étudiant la croissance d'animaux soumis à des régimes artificiels constatent que celle-ci, après un temps variable s'arrêtait. L'extrait éthéré de beurre et d'œufs ajouté à la ration avait une action stimulante sur la croissance, action que ne possèdent pas d'autres matières grasses, telles que le saindoux ou l'huile d'olives. Presque en même temps, Osborne et Mendel arrivent aux mêmes conclusions, montrent la présence de ce facteur essentiel dans la matière grasse du beurre, dans la graisse de bœuf, et sont les premiers à signaler la présence de ce facteur lipo-soluble A dans l'huile de foie de morue. Cette vitamine lipo-soluble A se montra non seulement douée d'action sur la croissance qu'elle active, mais encore d'une action curative sur la xérophtalmie.

Mellanby en 1918, étudiant les propriétés anti-rachitiques de certaines substances, constata l'action du suif, des matières grasses du beurre et surtout de l'huile de foie de morue, substance de beaucoup la plus active. Mellanby attribua cette propriété à la vitamine lipo-soluble A et l'on crut pendant plusieurs années que cette seule vitamine lipo-soluble avait trois propriétés : anti-xérophtalmique, activation de la croissance et action anti-rachitique.

Zilva et Miura en 1921 établissent que l'huile de foie de morue contiendrait à poids égal environ deux cents fois plus de lipo-soluble A (étudié en tant que facteur de croissance) que le beurre; ainsi s'expliquait pour eux la diffé-

rence d'action que l'on remarquait entre ces deux produits, tous deux stimulant la croissance mais n'agissant pas également sur le rachitisme.

Mc. Collum, Simonds, Shipley et Park remarquent aussi que l'action de l'huile de foie de morue sur la calcification est infiniment plus grande que celle du beurre et ils émettent pour la première fois l'hypothèse *que le facteur anti-rachitique ne s'identifie peut-être pas avec la vitamine lipo-soluble A* (facteur de croissance et antixérophtalmique).

Pour vérifier cette hypothèse, ses auteurs recherchèrent :

1° *La distribution relative de la vitamine A* (prenant pour test d'expérimentation son pouvoir anti-xérophtalmique) *et du facteur anti-rachitique* (étudié curativement).

Ils constatèrent que certains corps riches en vitamine A n'étaient pas doués de pouvoir anti-rachitique.

2° *A détruire dans une huile de foie de morue l'un des facteurs à l'exclusion des autres.*

Par l'action de la chaleur en présence de l'air ils réussirent à détruire dans une huile de foie de morue le facteur lipo-soluble A (croissance et anti-xérophtalmique) conservant le facteur anti-rachitique. Ce dernier se montra ainsi plus stable ne se détruisant que par oxydation à chaud très prolongée.

Goldblatt et Zilva, d'abord partisans d'une théorie uniciste reprirent ces expériences.

Ils choisirent une huile de foie de morue et étudièrent sa teneur en facteur de croissance par la méthode de Zilva et Miura, nourrissant de jeunes rats avec un régime

artificiel, carencé en vitamine lipo-soluble A, jusqu'à obtention d'un arrêt durable de la croissance. Ajoutant alors au régime de l'huile de foie de morue, ils constatèrent que la dose minima d'huile nécessaire pour permettre la croissance était de 2 milligrammes par animal et par jour. Il fallait 3 milligrammes 3 de cette même huile pour protéger des rats soumis au régime rachitigène n° 3.143 de Mc. Collum.

Chauffant à 120° cette huile traversée par un courant d'air et prélevant d'heure en heure des échantillons, les auteurs observent que le taux des facteurs de croissance et anti-rachitique baisse inégalement, et après 18 heures de chauffage et d'oxydation cette huile ne possède plus aucune action sur la croissance, mais garde un pouvoir anti-rachitique diminué, mais encore très réel.

Schabad, Steenbock, Hart, Jones Black, confirment l'action inégale de l'oxydation favorisée par la chaleur sur les propriétés anti-xérophthalmiques et anti-rachitiques de l'huile de foie de morue.

Le tableau suivant résume les recherches de Mc. Collum, Simmonds, Shipley et Park, et oppose les teneurs en facteur anti-xérophthalmique et anti-rachitique de certaines substances étudiées.

SUBSTANCES ÉTUDIÉES	Facteur anti-xéro.	Facteur anti-rach.
Huile de foie de morue, 0,6-1 % de la ration	+++	+++
— — de turbot, 2 à 3 % —		+
— — de requin, 1 à 3 % —		+
— — de morue chauffée à 100° en présence de l'air - 4 heures.....	+	+
12 heures	0	+
20 heures.....	0	+
Lait.....	+	0
Matières grasses du beurre, 30 % du régime	+	0
— — — chauffées à 120° (pendant 4 heures), 30 % du régime. ...	0	0
Huile de noix de coco, 10 %.....	0	+
— d'olives, 20 %.....	+	0
— de graines de coton, 20 %.....	+	0
— de maïs, 20 %	0	0
— de sésame, 20 %.....	0	0

Hess signale la richesse du jaune d'œuf en facteur anti-rachitique.

Goldblatt et Zilva, d'autre part, constatent la richesse de l'épinard en facteur de croissance, mais ne trouvent aucune trace de facteur anti-rachitique, d'accord en cela avec Mc. Clendon et Shuck, avec Zucker, Hess et Unger.

Lesné et Vagliano ont bien mis en valeur le fait que le lait de femme et le lait de vache qui contiennent incontes-

tablement du facteur lipo-soluble A ne contiennent pas de facteur anti-rachitique, normalement. Mais si l'on fait absorber de l'huile de foie de morue à une vache le lait de celle-ci acquiert une action anti-rachitique marquée.

Ainsi certaines substances, lait beurre, huile d'olives, huile de coton, épinard, n'ont d'action que sur la xérophtalmie et sur la croissance, action liée à la seule vitamine lipo-soluble A.

D'autres substances, telles l'huile de noix de coco, le jus de carottes (Ruprecht), les feuilles de luzerne, les boutons de trèfle, l'huile de girofle (Shipley, Mc Kinnes et Mc. Collum), le jaune d'œuf (Hess) n'auraient d'action que sur le rachitisme.

Enfin, certaines substances, telles l'huile de foie de morue et, semble-t-il, certaines autres huiles de foie de poissons (huile de foie de requin, de turbot) sont riches en vitamine lipo-soluble et en facteur anti-rachitique.

En traitant une huile de foie de morue par la chaleur en présence d'air, il est possible de détruire la vitamine lipo-soluble A, plus sensible, tout en conservant le facteur anti-rachitique.

D'autre part, Lesné et Vagliano ont démontré une différence remarquable dans le mode d'action des deux facteurs : en injection par voie sous-cutanée l'huile de foie de morue agit sur la croissance et la xérophtalmie mais ne possède plus aucun pouvoir anti-rachitique.

Il nous paraît légitime d'affirmer que le facteur anti-rachitique, lipo-soluble, ne s'identifie pas avec la vitamine lipo-soluble A, cette dernière se manifestant par deux seules actions actuellement connues : action sur la croissance, action anti-xérophtalmique.

ACTION DES AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES SUR LE FACTEUR ANTI-RACHITIQUE DE L'HUILE DE FOIE DE MORUE.

Southgate constate que, à 300° même à l'abri de l'air le facteur anti-rachitique est complètement détruit; à 200° il est détruit mais plus lentement.

A 120° en présence d'air, il est détruit en 24 heures. (Goldblatt et Zilva).

Une température à 100° en présence d'air ne le détruirait pas complètement en 24 heures ; mais réduirait sa teneur au $1/20^{\circ}$.

Zucker, Pappenheimer et Barnett, Steenbock, Nelson, ont constaté que le facteur anti-rachitique résiste à la saponification.

Il n'est pas précipitable par la digitonine (Nelson et Steenbock).

Il n'est pas détruit par l'eau oxygénée, par l'anhydride sulfurique, par le formol (Bills).

Il est instantanément détruit par les vapeurs nitreuses et lentement par contact direct de vapeurs ou d'acides minéraux.

Dubin et Funck n'ont pu le détruire par hydrogénation à 55° pendant 36 heures.

SOLUBILITÉ.

Pour Shipley, Mc. Kinnes et Mc. Collum le facteur anti-rachitique est soluble dans l'alcool, l'éther et l'acétone.

ISOLEMENT DU FACTEUR ANTI-RACHITIQUE.

Le facteur anti-rachitique n'a pu encore être isolé pas plus d'ailleurs que la vitamine lipo-soluble A.

Les recherches sur son isolement effectuées par Steenbock, Sell et Buell, par Takahashi, par Dubin et Funck, prouveraient que le facteur anti-rachitique comme la vitamine lipo-soluble A sont des corps dépourvus d'azote et appartiendraient à la chasse des stéarines (stérols) sans être identiques à la cholestérine (ou cholestérol) et Funck, dans un récent « Essai de classification des vitamines » 1925, propose de classer la vitamine lipo-soluble A et le facteur anti-rachitique dans un groupe qu'il nomme groupe des « vitastérols » donnant au facteur anti-rachitique le nom de vitastérol E.

CONCENTRATION DU FACTEUR ANTI-RACHITIQUE.

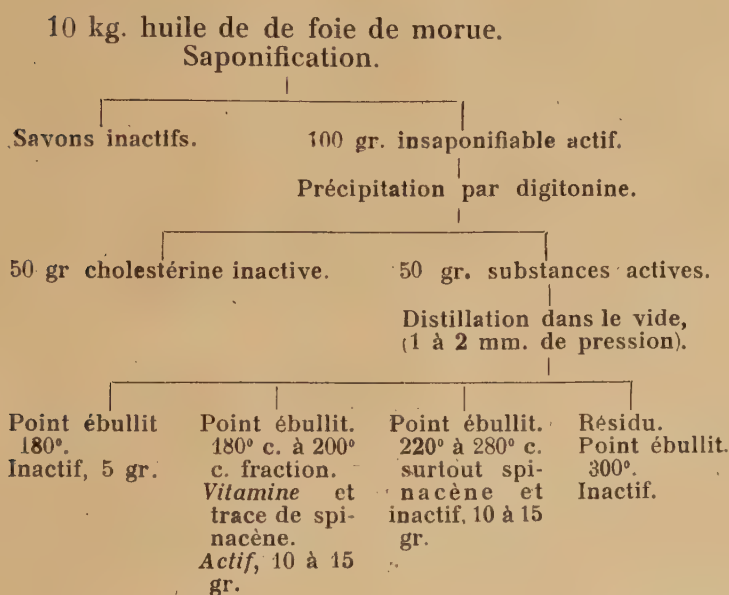
S'il n'a pu être isolé, le facteur anti-rachitique a pu être concentré de façon remarquable dans l'huile de foie de morue. Zucker, Pappenheimer et Marion Barnett après saponification de l'huile de foie de morue, avaient constaté que les acides gras obtenus, après lavage soigneux, étaient sans action sur le rachitisme.

La portion insaponifiable qui correspond en moyenne à 1-1, 5 p. 100 de l'huile, se montra active de façon remarquable. La cholestérine contenue dans cette portion parut de prime abord active, mais débarrassée de toute impureté, elle se montra inactive. Il semble que le facteur anti-rachitique non identifiable à la cholestérine se trouve en rapport étroit avec elle, notamment quant à sa solubilité. Il serait probablement une stéarine ou un dérivé de la cholestérine.

Steenbock et Hart, Takahashi ont également réussi à préparer des insaponifiables actifs de plus en plus concen-

trés, sans réussir à isoler jusqu'à présent ni le facteur anti-rachitique, ni la vitamine lipo-soluble A.

D'un travail récent de Drummond, nous extrayons le tableau suivant qui résume le procédé de concentration très poussée de vitamine lipo-soluble auquel est parvenu l'auteur.



Drummond a constaté que 1/200 de milligramme de la fraction active permet la croissance d'un rat mis à un régime déficient en vitamine A. Ainsi la vitamine lipo-soluble A supporte 200° et la saponification avec un alcali bouillant. Elle serait, sous toute réserve, un alcool non saturé contenant seulement C. H. O. dans sa molécule. Il ne semble pas que Drummond ait actuellement essayé

l'action de cette fraction active sur le rachitisme expérimental.

*Epreuves pour déceler la présence de facteur
anti-rachitique*

Drummond a le premier imaginé une réaction colorante qui paraît déceler la présence de vitamine lipo-soluble A dans l'huile de foie de morue. Celle-ci au contact de chlorure d'arsenic donne une coloration bleue tournant au pourpre et disparaissant assez lentement.

Fearon a décrit récemment une réaction colorée au pyrogallol qui, en présence de vitamine lipo-soluble A donne une coloration rose bleuâtre se développant lentement, passant au rose sombre, atteignant son maximum en 15 à 20 minutes, cette coloration très stable paraît avoir une réelle valeur.

Mais ces deux réactions colorées ne paraissent pas déceler la présence du facteur anti-rachitique.

Nous signalerons également des recherches de Schultz et Morse intéressantes mais non encore mises au point, sur les différences spectroscopiques que présenteraient les huiles de foie de morue.

DEUXIÈME PARTIE

DEUXIEME PARTIE

Expérimentation

Si tous les expérimentateurs sont d'accord pour reconnaître l'action préventive et curative de l'huile de foie de morue, ils sont par contre en désaccord au sujet des doses à employer.

Ainsi Goldblatt et Zilva estiment que la dose quotidienne minima de protection du rat est de 3 milligr. 3 et qu'avec 4 milligr. 5 on obtient une protection nettement définie.

Mc. Collum, Simmonds, Becker et Shipley, mettent la limite d'activité à 0,6 p. 100 environ et la dose optima à 1 p. 100 de la ration.

Beaucoup d'expérimentateurs signalent des échecs dans leurs recherches sur le rachitisme expérimental, échecs qu'ils imputent à différents détails de technique et qui pourraient parfois être causés par de trop faibles ou de trop fortes doses d'huile de foie de morue.

Nous avons observé pour notre part que l'huile de foie de morue ainsi que d'autres huiles données à grosses do-

ses à la pipette (8 à 10 gouttes : 1/4 de cc.) provoque des troubles digestifs. Nous avons également observé que de trop faibles quantités avec certaines huiles paraissaient n'avoir aucune action sur le rachitisme.

Certains cliniciens comme Park et Howland ont publié des observations avec radiographies et dosages du phosphore sanguin, d'enfants guéris en quelques semaines par la seule huile de foie de morue. Par contre, M. Marfan, sans nier ses vertus curatives, constate que « si les enfants rachitiques qui prennent l'huile de foie de morue et la tolèrent, ont une amélioration de leur nutrition générale, leurs déformations osseuses ne se modifient pas d'une manière appréciable même après des semaines et des semaines ».

D'autre part, il est d'observation courante en clinique de voir des enfants rachitiques améliorés une première fois par un traitement à l'huile de foie de morue, qui, lors d'un nouvelle poussée de rachitisme, paraissent ne plus réagir au médicament.

Nous nous sommes demandés si certains de ces échecs thérapeutiques ne pouvaient pas dépendre de la qualité de l'huile employée, et si de grandes différences en teneur du facteur antirachitique dans les échantillons employés, ne pouvaient expliquer certains échecs expérimentaux et les différences de doses conseillées par les divers auteurs.

Pour cela nous nous sommes attachés à étudier l'action préventive de différentes huiles sur des animaux soumis à un régime rachitigène en suivant la technique rigoureuse fixée par notre maître, M. le D^r Lesné.

Pour ces recherches, nous avons utilisé de jeunes rats

en période de croissance. Ils provenaient d'un élevage installé dans une dépendance du laboratoire du D^r Lesné à l'hôpital Trousseau, élevage où les géniteurs se trouvent dans de bonnes conditions d'hygiène et de nutrition.

Nos séries d'expériences ont porté sur 72 rats.

Au moment du sevrage, vers l'âge de un mois, les jeunes rats pesant aux environs de 30 à 40 grammes ont été seuls, ou par couples mis en cages dans une pièce à température constante. La durée de chaque expérience fut de trois semaines pendant lesquelles les animaux ont été maintenus à l'abri de la lumière.

Nous avons employé le régime 85 de Pappenheimer dont nous rappelons la composition :

Régime 85 de Pappenheimer

Farine de blé.....	80	9	%
Albumine d'œufs....	10		%
Beurre.....	5		%
Mélange de sels.....	4.1		%

Mélange de sels

KCl ¹	0	gr. 85
Co ³ Na ³	0	85
Co ³ Mg.....	0	286
Lactate de a... 2		
Citrate de fer... 0		1
KI.....	0	0002
Mn So ²	0	00078
Na Cl.....	0	00024
(So ⁴) KAl.....	0	00024

*Analyse des farines
de blé utilisées*

Farine de St-G.	Farine de V.
PHOSPHORE 0 ^{gr} 0782	0 gr 0943 pour
	100 gr de farine
CALCIUM 0 ^{gr} 031	0 gr 0250 pour
	100 gr de farine

Ce régime bien équilibré est très riche en hydrocarbure, en calcium, *mais carencé en phosphore*. Les animaux ont reçu leurs rations quotidiennes sous forme de poudre bien mélangée placée dans de petits baquets. L'eau dans des récipients fixés aux parois de la cage.

En plus de ce régime de base chaque animal a reçu par jour 1/10 de cm³ d'huile donnée à la pipette, c'est-à-dire

3 à 4 gouttes, 1 goutte pesant 2 centigr., 5 la dose pondérale quotidienne a été de $\frac{1}{2}$ centigr., 5 à 10 centigr.

Nous avons effectué une pesée par semaine et avons éliminé les animaux qui n'avaient pas augmenté de poids pendant les douze premiers jours. Nous avons conservé les animaux qui perdaient de leur poids pendant la dernière semaine d'expérience ayant constaté que cette perte de poids n'influaient en rien sur les lésions rachitiques, l'augmentation de poids n'étant pas directement proportionnelle à la croissance de l'animal (Simonnet). (C'est l'arrêt de croissance osseuse qui seul empêche le rachitisme de se développer).

Des animaux témoins ont été mis au régime 85 sans recevoir d'huile, enfin quelques animaux en cage dans la même pièce restant à une nourriture normale et exposés à la lumière ne nous ont donné aucun cas de rachitisme spontané.

A la fin de la troisième semaine nos animaux ont été sacrifiés et nous avons examiné les lésions qu'ils présentaient.

A) Macroscopiquement, en nous attachant surtout aux lésions du thorax qui constituent un véritable test : chapelet costal, torsion des côtes, cyphoses vertébrales, tout en vérifiant l'état des régions juxta-épiphysaires, les fractures spontanées;

B) Microscopiquement, les thorax prélevés ont baigné dix à vingt jours dans le liquide de Muller pur ou six heures dans le liquide de Dominici, et après inclusion de fragments de côtes, les coupes passant par la jonction

ostéo-chondrale ont été colorées à l'hématéine-éosine ou au vert lumière (technique de Masson modifiée par Leroux).

A. — Action préventive de différentes huiles de foie de morue sur le rachitisme expérimental

Toutes les huiles de foie de morue essayées ont été vérifiées et se sont montrées conformes aux conditions exigées par le Codex.

1^{re} SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

1. Nous avons expérimenté trois échantillons d'huiles de foie de morue pharmaceutique de couleur blonde, ambrée et blanche qui nous furent affirmés de provenance norvégienne. Ces huiles nous ont été livrées par une importante maison de droguerie (en juillet 1925) qui fournit un très grand nombre d'officines françaises.

2. Nous avons également essayé l'huile de foie de morue de la Pharmacie centrale des Hôpitaux, en usage à l'hôpital Trousseau, huile blanche de provenance norvégienne (Bergen).

Ces différentes huiles ont été données à la dose de 1/10 de cm³, 3 à 4 gouttes par jour.



FIGURE 4

Régime 85. Rachitisme manifeste après 17 jours de régime

		26 Août	16 Sept. 1925	Examen macro.	Examen micro
TÉMOINS	Rat 2	38 gr.	45 gr.	Rachit. typique	Rachit. typique
R. 85	Rat 3	29 —	47 —	—	—
H. F. M.	Rat 4	35 —	54 —	Norm. pas de Rach.	Rachit. infime
<i>blonde</i>	Rat 5	29 —	38 —	— — —	pas de rachitisme
	Rat 6	30 —	42 —	— — —	

Histologie rat 4 : Quelques cellules cartilagineuses aberrantes dans la couche ossiforme, ligne de séparation des couches chondroïdes et chondro-calcaires un peu irrégulière.

Histologie rat 6 : Côte normale, quelques cellules cartilagineuses aberrantes.

H. F. M.	Rat 7	29 gr.	40 gr.	Léger Rach.	Rachitisme moyen
<i>ambrée</i>	Rat 8	30 —	47 —	— — —	
	Rat 9	39 —	57 —	pas de —	

Histologie rat 8 : Cortex sous-chondral épaissi, hypertrophie couche chondro-calcaire, ligne de séparation des couches chondroïdes et chondro-calcaires onduleuse, tissu ostéoïde +.

H. F. M.	Rat 10	30 gr.	49 gr.	pas de Rach.	Rachitisme léger
<i>blanche</i>	Rat 11	30 —	43 —	— — —	
	Rat 12	32 —	41 —	— — —	

Histologie rat 11 : Couche chondro-calcaire +, ligne séparant les deux couches irrégulière.

H. F. M.	Rat 13	29 gr.	42 g. 5	Léger Rach.	Rach très marqué
<i>blanche</i>	Rat 14	29 —	42 —	— — —	
A. P.					

Histologie rat 13 : Cortex épaissi, couches chondroïde et chondro-calcaire + + complètement irrégulières, tissu ostéoïde + + +, vascularisation +. Pas de protection.

Six mois après, en Janvier, nous nous sommes servis de deux de ces huiles aux mêmes doses afin de constater si le temps avait modifié leur activité ; les huiles avaient été conservées en flacons bouchés, à l'abri de la lumière.

		12 Janv.	3 Fév.	
H. F. M.	Rat 87	33 gr.	50 gr.	Rachitisme net.
<i>ambrée</i>	Rat 88	33 —	53 —	Rachitisme très net..
H. F. M.	Rat 89	35 —	53 —	Normal, pas de rachitisme.
<i>blonde</i>	Rat 90	36 —	56 —	— — —

Nous avons également essayé en Février 1926 l'activité du même échantillon d'huile blanche de l'Assistance publique.

		10 Fév.	4 Mars.	
H. F. M.	Rat 119	36 gr.	52 gr.	Rachitisme très marqué, aucune protec-
<i>blanche</i>				tion.
de A. P.	Rat 120	35 —	63 —	Rach. très marqué, aucune protection.

Ainsi dans ces séries d'expérience, l'huile de foie de morue blonde a conféré une bonne protection. La blanche n'a pas préservé les animaux de toute lésion histologique, mais s'est montrée encore active : pas de lésion macroscopique.

Par contre l'H. F. M. blanche de l'Assistance publique s'est montrée presque inactive.

L'H. F. M. ambrée fut peu active.

Il semble que, réessayé après six mois, l'échantillon d'huile blonde n'ait rien perdu de son activité et que l'H. F. M. ambrée et l'H. F. M. blanche de l'Assistance publique (Bergen) se soient montrées totalement inertes.

2^e SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

En janvier 1926, nous avons expérimenté sur quatre échantillons d'huile de foie de morue pharmaceutique qui venaient d'être livrées par la maison de droguerie qui nous avait une première fois fournis.

Il nous a été assuré que ces huiles étaient de provenance norvégienne et avaient dû être très récemment préparées.

		12 Janv.	3 Févr.	Ex. Macro.	Ex. Micro.
H. F. M. <i>brune</i>	Rat 79	40 gr.	60 gr.	Rach. léger	Rach. moyen
	Rat 80	40 gr.	66 gr.	— —	
Histologie rat 79 : Cortex un peu épaissi, couche chondroïde un peu allongée, hypertrophie de la couche ch. cal., anarchie cellulaire., tissu ostéoïde + +.					
H. F. M. <i>blonde</i>	Rat 81	37 gr.	52 gr.	Pas de rach.	
	Rat 82	36 gr.	56 gr.	— —	Rach. très léger
Histologie rat 82 : Cortex légèrement épaissi, couche ch. cal. un peu allongée mais régulière, quelques cellules aberrantes.					
H. F. M. <i>ambrée</i>	Rat 83	34 gr.	51 gr.	Rach. marqué	Rach. très marqué
	Rat 84	38 gr.	54 gr.	Léger rach.	
Histologie rat 83 : Toutes les lésions du rach., anarchie cellulaire extrême.					
H. F. M. <i>blanche</i>	Rat 85	35 gr.	52 gr.	Pas de rachitisme	Pas de rachitisme
	Rat 86	39 gr.	54 gr.	— —	— —
Histologie rat 85 : Cote absolument normale, protection complète.					
TÉMOINS R. 85	Rat 101	31 gr.	40 gr.	Rachit. typique	

En Mars 1926, nous avons expérimenté les mêmes huiles ambrée et blonde.

		30 Mars	23 Avril	
H. F. M. <i>ambrée</i>	Rat 166	42 gr.	65 gr.	Rachitisme moyen
	Rat 167	40 gr.	65 gr.	— —
H. F. M. <i>blonde</i>	Rat 168	50 gr.	62 gr.	Pas de rachitisme
	Rat 160	52 gr.	65 gr.	— —

Nous avons également essayé la valeur d'une huile de foie de morue blanche (Bergen) nouvellement livrée à la pharmacie de l'Hôpital Trousseau.

H. F. M. <i>blanche</i>	Rat 164	42 gr.	48 gr.	Rachitisme léger	
de A. P. 1926	Rat 165	40 gr.	48 gr.	Rach. très marqué	Rach. très marqué
Histologie Rat 165 : Rachitisme très marqué.					

Dans cette série, l'huile blanche s'est montrée très active, plus encore que l'huile blonde. Ces deux huiles, surtout la blanche, ont protégé remarquablement les animaux d'épreuve.

L'huile ambrée s'est montrée peu active comme l'huile ambrée de la première série.

L'huile brune n'a prévenu ni les lésions macroscopiques ni microscopiques.

Les deux huiles, blonde et ambrée, réessayées deux mois plus tard, ont donné des résultats comparables aux premiers.

L'huile de foie de morue blanche (Bergen) 1926 de l'Assistance publique n'a qu'une activité très faible sinon nulle.

3° SÉRIE D'EXPÉRIENCES.

HUILES DE FOIE DE MORUE D'ORIGINE FRANÇAISE

Nous avons reçu et expérimenté quatre échantillons d'huiles de foie de morue françaises, d'origine certaine, récemment préparées et dont nous connaissons le mode de fabrication.



FIG. 5. — Cote de jeune rat mis au régime 85 pendant 21 jours et protégée par de l'huile de foie de morue brune brute filtrée de St-Pierre.

Huile de foie de morue blanche, brute, provenant de St-Pierre, extraite de foies frais de morues, par la chaleur,

Cette huile blanche est trouble et laisse déposer une assez grande quantité de matière blanchâtre. Elle nous a donné les résultats suivants :

		11 Mars	2 Avril	Ex. Macro	Ex. Micro
H. F. M.	Rat 150	35 gr.	60 gr.	Rachitisme moyen	
<i>blanche</i>	Rat 151	35 gr.	50 gr.	— —	
Brute	Rat 152	35 gr.	60 gr.	— —	Rachit. marqué.
St-Pierre	Rat 153	30 gr.	48 gr.	Rachit. marqué	

Huile de foie de morue brune, brute, de St-Pierre, préparée par autolyse à froid.

H. F. M.	Rat 154	37 gr.	52 gr.	Rachitisme moyen	
<i>brune</i>	Rat 155	37 gr.	55 gr.	Rachitisme léger	Rachit. marqué.
Brute	Rat 156	37 gr.	50 gr.	— —	
St-Pierre	Rat 157	39 gr.	55 gr.	— —	

Les animaux qui absorbent ces huiles brutes ont présentés vers le 20 Mars des troubles digestifs marqués : anorexie et diarrhée. Nous avons remis deux groupes d'animaux en expérience en leur donnant ces mêmes huiles filtrées sur papier filtre. Nos résultats ont été tout différents.

Huile brute blanche, de St-Pierre, filtrée.

	28 Mars	19 Avril	Ex. Macro.	Ex. Micro.
Rat 161	55 gr.	50 gr.	Pas de rachitisme	
Rat 162	45 gr.	42 gr.	— —	
Rat 163	45 gr.	63 g.	— —	Aucune trace de r.

Huile brute brune, de St-Pierre, filtrée.

Rat 158	50 gr.	60 gr.	Pas de rachitisme	Aucune trace de r.
Rat 159	46 gr.	55 gr.	— —	— —

Histologie des rats 163 et 158 : Les deux coupes présentent une histologie de côte normale, protection complète (voir fig 5).

Enfin, nous avons comparé la teneur en facteur anti-rachitique d'une huile de foie de morue pharmaceutique de Terre-Neuve, avec la teneur en facteur anti-rachitique de sa stéarine destinée aux usages industriels et extraite de la même huile brute par congélation.

Huile de foie de morue blanche, pharmaceutique, de Terre-Neuve.

	13 Avril	3 Mai	Ex. Macro	Ex. Micro
Rat 170	45 gr.	57 gr.	Pas de rachitisme	Pas de rachitisme
Rat 171	39 gr.	55 gr.	— —	

Huile de foie de morue (stéarine industrielle) de Terre-Neuve.

Rat 172	47 gr.	60 gr.	Rachitisme léger	Rach. très léger.
Rat 173	45 gr.	62 gr.	— —	
Rat 174	45 gr.	70 gr.	— —	

	27 Fév.	23 Mars	
TÉMOINS			
R. 85	Rat 135 36 gr.	50 gr.	Rach. très marqué
	Rat 136 35 gr.	45 gr.	

1° Les huiles brutes de Saint-Pierre non filtrées ont provoqué des troubles digestifs marqués sur les animaux d'épreuve. Ceux-ci ont présenté des lésions de rachitisme marqué, mais ces mêmes huiles filtrées ont été bien supportées et se sont montrées remarquablement actives. Il est probable que ces huiles contiennent des matières nocives qui, par les troubles digestifs qu'elles déterminent, favorisent l'apparition des lésions rachitiques aiguës que la présence du facteur anti-rachitique n'arrive qu'à atténuer.

Le seul fait de les filtrer sur papier filtre les rend translucides, de troubles qu'elles étaient, et elles se montrent faciles à digérer et douées d'une remarquable action anti-rachitique;

2° L'étude de l'huile de foie de morue pharmaceutique de Terre-Neuve met en valeur la remarquable activité de sa portion médicinale.

La portion industrielle extraite de cette huile, alors qu'elle était brute (par simple congélation), n'a provoqué aucun trouble digestif sur l'animal et s'est montrée assez active.

B. — Action de différentes huiles végétales sur le Rachitisme expérimental

Nous avons essayé différentes huiles végétales de bonne qualité en suivant exactement la même technique que pour les huiles de foie de morue. Nos animaux vivant dans l'obscurité ont reçu en plus du régime de base 85 de Pappenheimer 1/10 de cm³ d'huile par jour.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

		12 Oct.	29 Oct.	Examen macro.	Examen micro.
HUILE d'OLIVES Premier échantillon	Rat 30	29 gr.	41.5 g.	Rach. tr. marqué	Rach. tr. marqué
			2 Nov.		
	Rat 31	26.5 g.	34 gr.	Rachit. marqué	Rachit. marqué
		19 Nov.	11 Déc.		
Deuxième échantillon	Rat 61	34 gr.	50 gr.	—	—
	Rat 62	34 —	51 —	—	—
		17 Oct.	7 Nov.		
HUILE DE LIN Premier échantillon	Rat 37	30 gr.	47 gr.	Rach. tr. marqué	Rach. tr. marqué
	Rat 38	32 —	48 —	—	—
		19 Nov.	11 Déc.		
Deuxième échantillon	Rat 57	32 gr.	44 gr.	—	—
	Rat 58	31 —	45 —	—	—
		17 Oct.	7 Nov.		
HUILE DE NOIX Premier échantillon	Rat 41	29 gr.	45 gr.	—	—
	Rat 42	32 —	46 —	—	—
		14 Nov.	7 Déc.		
Deuxième échantillon	Rat 46	30 gr.	39 gr.	—	—
	Rat 47	36 —	56 —	—	—
HUILE de COTON	Rat 50	37 —	59 —	—	—
	Rat 51	29 —	39 —	—	—

Voir suite du tableau à la page suivante).

		19 Nov.	11 Déc.						
HUILE DE COLZA	Rat 65	27 gr.	36 gr.	—	—	—	—	—	—
	Rat 66	32 —	46 —	—	—	—	—	—	—
		5 Déc.	28 Déc.						
HUILE d'ARACH.	Rat 73	37 gr.	55 gr.	—	—	—	—	—	—
	Rat 74	36 —	51 —	—	—	—	—	—	—

Aucune des huiles végétales étudiées, huiles d'olive, de lin, de noix, de coton, de colza, d'arachide, n'a aux doses employées, d'action sur le rachitisme.

Les animaux étudiés présentaient des lésions aussi accentuées que celles des animaux témoins.

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS DE CES DIFFÉRENTES SÉRIES
D'EXPÉRIENCES

Nous avons contrôlé l'action préventive sur le rachitisme expérimental :

de treize échantillons différents d'huile de foie de morue.

comparés avec :

onze échantillons différents d'huiles végétales.

La dose quotidienne des huiles données à nos animaux en plus du régime de base 85 a été de 1/10 de cm³ : quatre gouttes environ.

Nous sommes toujours restés dans des conditions d'expériences semblables.

Nous avons utilisé des animaux témoins.

Ceux-ci ont toujours présenté des lésions de rachitisme graves.

Les animaux qui ont reçu des huiles végétales : huiles d'olive, de lin, de noix, de coton, de colza ou d'arachide, ont tous présenté des lésions de rachitisme graves. Les huiles végétales n'ont conféré aucune protection.

Les huiles de foie de morue se sont montrées, en général, actives, mais à des degrés différents.

Sur les treize échantillons d'huiles essayées :

1° Cinq se sont montrés *très actifs* :

a) *Trois huiles françaises (sur quatre essayées), à savoir :*

une huile brute filtrée blanche de St-Pierre;
une huile brute filtrée brune de Saint-Pierre;
une huile pharmaceutique blanche de Terre-Neuve.

b) *Deux huiles norvégiennes (sur neuf huiles étudiées de cette provenance), à savoir :*

une huile pharmaceutique blonde,
une huile pharmaceutique blanche.

2° Deux huiles ont une *activité moyenne* :

une huile pharmaceutique blonde,
une huile pharmaceutique blanche.

3° Cinq ont une *activité très faible* :

a) *Trois huiles norvégienne (sur neuf étudiées) :*

une huile pharmaceutique brune,
deux huiles pharmaceutiques ambrées.

b) *Une huile norvégienne de Bergen (sur neuf étudiées de cette provenance) :*

huile pharmaceutique blanche.

c) *Une huile française de Terre-Neuve (sur quatre huiles françaises étudiées) :*

huile industrielle blanche.

4° Une huile s'est montrée d'une *activité nulle* :

huile pharmaceutique blanche norvégienne
de Bergen.

CONTRÔLE PHYSICO-CHIMIQUE, EN RELATION AVEC LEUR
ACTION ANTI-RACHITIQUE, DES HUILES DE FOIE DE MORUE
ÉTUDIÉES.

La *Pharmacopée française*, à l'article : Huile de foie de morue, précise les conditions exigées :

« Huile retirée du foie frais de la morue (*Gadus morrhua* L) par chauffage modéré à la vapeur. »

Caractères. — L'huile de foie de morue est jaune pâle; son odeur et sa saveur sont spéciales, mais non rances. Sa densité, à 15°, varie de 0.925 à 0.931. Elle ne se fige pas lorsqu'on la refroidit à 0° et ne rougit que faiblement le papier de tournesol humecté avec de l'alcool.

Réaction d'identité. — Dissolvez une goutte d'huile dans 20 gouttes de sulfure de carbone, ajoutez une goutte d'acide sulfurique concentré et agitez : le mélange devra prendre une belle teinte rouge violacée passant ensuite au brun. A quinze goutte d'huile de foie de morue, ajoutez trois gouttes d'acide azotique fumant, agitez : le mélange devra se colorer d'abord en rose feu, puis en jaune citron.

Essais. — Technique détaillée de la détermination de l'indice d'iode par le procédé de Hübl : cent parties d'huile de foie de morue doivent déterminer la fixation d'au moins 140 à 152 parties d'iode.

Technique détaillée de la détermination de l'indice de saponification : d'après les exigences du Codex, l'indice de saponification ne doit pas dépasser 195. Il n'est pas fixé de limite inférieure.

M. Hazard, pharmacien-chef de l'hôpital Trousseau a bien voulu contrôler nos différents échantillons d'huiles de foie de morue.

Toutes nos huiles de foie de morue ont rempli les conditions de caractères et d'identité exigées par le Codex. Nous avons trouvé quelques variations d'un échantillon à l'autre de l'indice d'iode et de l'indice de saponification, variations que nous donnons dans le tableau suivant.

En regard des indices d'iode et de saponification, nous donnons les résultats de l'épreuve biologique :

HUILE DE FOIE DE MORUE	Année fabrication probable	ORIGINE	Ind. Iode	Saponifi- cation	Activité Test biologique
Blanche.....	1925	Norvège	159	184	+++
— brute filt.	1926	St-Pierre	166	187	+++
—	1926	Terre-Neuve	168	191	+++
— Ind.....	1926	—	153	190	+
Ambrée.....	1924-25	Norvège	154	186	+
—	1925-26	—	160	188	+
Blonde.....	1924-25	—	149	186	++
—	1925-26	—	156	187	+++
Blanche.....	1924-25	(Bergen)	163	189	0
—	1925-26	—	167	188	+
Brune.....	1925-26	Norvège	156	187	+
— brute filtrée	1926	St-Pierre	186	185	+++

Ainsi qu'on peut le voir sur ce tableau, l'activité anti-rachitique des huiles n'a aucun rapport avec les indices d'iode et les indices de saponification.

Jusqu'à présent, seule l'épreuve biologique permet de se rendre compte de la teneur en facteur anti-rachitique d'une huile de foie de morue.

Aucun caractère physique ou chimique n'a de valeur dans la détermination de l'activité d'une huile de foie de morue.

Conclusions

Des différentes recherches que nous avons poursuivies, il nous semble possible de tirer les conclusions suivantes :

1° L'huile de foie de morue de bonne qualité a, seule, une action préventive et curative évidente sur le rachitisme expérimental.

2° Des huiles de foie de morue de provenances diverses, de fabrications différentes, sont loin d'avoir une action préventive égale sur le rachitisme expérimental. Les unes sont plus ou moins actives et les autres sont inefficaces.

3° Cette activité ne peut être décelée actuellement par l'analyse physico-chimique. Des huiles parfaites quant à leur constitution et réalisant toutes les conditions exigées par le Codex, peuvent être sans action sur le rachitisme expérimental.

La teneur d'une huile de foie de morue en facteur anti-rachitique n'a aucune relation avec la couleur de cette huile.

4° Seule l'épreuve biologique peut actuellement nous renseigner sur la teneur plus ou moins élevée en facteur anti-rachitique d'une huile de foie de morue.

Il nous paraît nécessaire d'exiger pour les huiles de foie de morue un *test biologique* basé sur leur pouvoir de protection dans le rachitisme expérimental.

5° Une huile de foie de morue qui provoque des troubles digestifs, loin d'avoir une action curative sur le rachitisme, paraît avoir plutôt une action nocive et accuser les lésions rachitiques. Cela ne veut pas dire qu'elle ne contienne pas de facteur anti-rachitique; car, par simple filtration, on peut parfois éliminer son action nocive et déceler son pouvoir protecteur.

6° Les huiles de foie de morue de fabrication française, provenant de Saint-Pierre ou de Terre-Neuve, se sont montrées de qualité égale et même supérieure à des huiles de provenance étrangère.

Vu, le Doyen, Vu, le Président,

ROGER. GUILLAIN.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

LAPIE.

Bibliographie

A

- ANDRÉ E. — L'huile de foie de morue. — *Bull. Sc. Pharmacol.* 1923, n^{os} 5 et 6.
- Les huiles d'animaux marins. — *Bull. Soc. Chimique de France*, 1923.
- APERT in SERGENT, RIBADEAU, DUMAS. — Le rachitisme. — *Ma-loine*, 1923.
- BETHKE, STEENBOCK and NELSON. — Les vitamines lipo-solubles.

B

- BEZSSONOFF. — Sur les réactions colorées des facteurs lipo-solubles. — *C. R. Ac. Sc.* 1924, 179-572.
- BILLS. — Résistance du facteur anti-rachitique de l'huile de foie de morue aux réactifs. — *J. Biol.-Chem.*, 1925, n^o 1.
- BLOCH. — La vitamine lipo-soluble A et le rachitisme. — *Monatschr. f. Kinderh.*, Berlin, 1923, XXV, 36-42.
- BRACCO. — Altération dentaire chez le rat par régimes déficients. — *C. R. Soc. Biol.*, 1923, p. 453.
- DE BUYS et VON MEYSENBERG. — Les effets de l'administration routinière de l'huile de foie de morue sur le développement du rachitisme chez l'enfant nourri au sein. — *Am. J. Dis. Children*, Chicago, 1924, XXVIII, 329-343.

C

- CHRISTOU. — Le rachitisme et son traitement. — Thèse parue 1925, Paris. — *Association des Etudiants de Doctorat*.

CLAUDE et ROUILLARD. — Rachitisme provoqué chez des lapins nés de procréateurs privés de corps thyroïde. — Soc. Biol., 1913.

D

DEBRAY J. — Contribution à l'étude de l'histologie pathologique du rachitisme. — Thèse Paris, 1925.

DEBRAY. — Considérations sur l'histologie pathologique du rachitisme. — *Le Nourrisson*, 1925, n° 13, 312.

DRUMMOND J.-C. — Sélections d'huile de foie de morue pour l'usage médical. — *Lancet*, 1925, p. 679.

DRUMMOND, ROSENHEIM et COWARD. — La relation des stérols avec la vitamine A. — *Jl. Soc. Chem. Ind.*, 1925, 44, 123 T.

DUBIN. — Action anti-rachitique de l'huile de foie de morue. Comparaison d'une huile fraîche avec le produit concentré extrait de cette huile. — *Am. J. Disease Childr.*, Chicago, 1925, XXX, 72-75.

DUBIN et FUNCK. — Etude sur la chimie de l'huile de foie de morue :

I. — Effets de l'hydrogénation sur le contenu en vitamines. — *J. Met. Research*, 1923, LV, 461.

II. — Une huile de foie de morue concentrée manifestant les propriétés anti-rachitiques et anti-ophtalmiques. — *Id.*, 467.

E

EDERER. — Changements dans la structure en protéine du sérum de rats rachitiques lorsque ceux-ci reçoivent de l'huile de foie de morue. — *J. Biol. Chem.*, 1924, LX, 621.

F

FINDLAY. — Régime causant le rachitisme. — *Arch. pédiatr.*, 1921, XXXVIII, p. 151.

FREIMD. — Métabolisme du phosphore dans le rachitisme. — *Jarhb. f. Kinderh.*, 1905, XI, page 36.

FUNCK. — La vitamine, sa signification physiologique et pathologique. — Wiesbaden, 1914.

— Essai de classification des vitamines. — *Bull. Soc. chim. biol.*, 1925, p. 1017.

FUNCK et DUBLIN. — Progrès dans les recherches sur les vitamines. — *J. Amerik. pharma. Assoc. Easton.*, 1923, XII, 1077.

G

DE GENNES. — Traitement du rachitisme par la lumière. — Thèse Paris. 1924, Legrand.

GERLAND. — Importance de l'H. F. M. comme agent anti-rachitique. — *Boston Med. et Surg. J.*, 1924, p. 347.

GLANZMANN et SIEFFERT. — Ancien et nouveau problèmes du rachitisme; étude sur le rachitisme expérimental et sur le pouvoir de l'H. F. M. — *Jarhb. f. Kinderh.*, Berlin, 1924, LV, 99-154.

GOLDBLATT H. — Une étude sur la relation entre la quantité de facteur lipo-soluble dans le régime et le degré de calcification osseuse et le développement du rachitisme expérimental chez le rat. — *Bioch. J.*, 1923, p. 298.

GOLDBLATT et ZILVA. — Relations entre l'action sur la croissance et l'action sur le rachitisme de certaines substances. — *Lancet*, 1923, CCV, p. 647.

— Relations du facteur lipo-soluble avec le rachitisme de la croissance chez le porc. — *Bioch. J.*, Cambridge, 1922, p. 394.

GYÖRGY. — Sur la teneur du sérum sanguin en calcium et en phosphore inorganique dans le rachitisme. — *Jahrb. f. Kinderh.*, 1912, XIX, p. 1.

H

HAMBERGER. — Sur le problème du rachitisme. — *Deuts. Med. Wochens.*, 1924, p. 1110.

- HARDEN et ROBINSON. — Notes sur le test à l'acide sulfurique pour les H. Foies. — *Bioch. Jl.*, 1923, p. 17-115.
- HART, STEENBOCK, HOPPERT. — Facteurs diététiques influençant l'assimilation du calcium. — I. Comparaison de l'influence de plantes vertes desséchées, de choux, de jus d'orange et d'H. F. M. — *Jl. biol. chem.*, 1921, V. 48, n° 1, p. 33.
- HESS. — Le rôle clinique du facteur lipo-soluble en relation avec le rachitisme. — *Jl. Amer. med. Assn.*, 1920, 74-217.
- Nouveaux aspects du problème du rachitisme. — *Jl. Am. Med. Assoc.*, 1922, XXXVIII, p. 1177.
- La valeur thérapeutique du jaune d'œuf. — *Jl. Am. Med. Assoc.*, 7 juillet 1923.
- HESS, MC. CANN, PAPPENHEIMER. — L'échec dans la détermination du rachitisme par l'emploi de régime privé de vitamine A. — *Proc. Soc. Exper. biol. and Med.*, 1920-1921, XVIII, p. 266.
- HESS et UNGER. — Le rôle clinique de la vitamine lipo-soluble. Ses relations avec le rachitisme. — *Jl. Am. Med. Assoc.*, 1920, LXXIV, p. 217.
- HESS et WEINSTOCK. — *Jl. Biol. chem.*, 1924, T. 62, p. 301, 1925; T. 63, p. 297; T. 64, p. 181 et 193.
- HESS, WEINSTOCK et TOLSTOI. — L'influence du régime pendant la période pré-expérimentale sur la susceptibilité des rats pour le rachitisme. — *J. biol. chem.*, 1923, LVII, p. 931.
- HODGSON. — Absence de vitamine et rôle du métabolisme en rapport avec le développement du rachitisme. — *Lancet*, 1921, CCI, p. 945.
- HOLST. — Relation de la vitamine A et du rachitisme. — *Norsk mag. f. Laegevidensk*, Kristiana, 1924, LXXXV, p. 933.
- HOPKINS. — Effets de l'aération et de la chaleur sur la vitamine lipo-soluble. — *Biol. Chem. J.*, 1920, XIV, p. 725.

HOULBERT. — Contribution à l'étude des vitamines. — Thèse Paris, 1919.

HUSBAND, GODDEN et RICHARDS. — Influence des huiles de F. M. de lin et d'olives sur l'assimilation du calcium et du phosphore chez le goret. — *Bioch. Jl.*, 1923, XVII, p. 707.

HOWLAND et KRAMER. — La calcémie et le phosphore dans le sang. Leur relation avec le rachitisme. — *Amer. Jl. dese. child.*, 1921, t. XXII, p. 105.

— Facteurs de la calcification osseuse. — *Trans. Amer. Pediatz Soc.*, 1922, XXXIV, p. 204.

I

INDEX bibliographique de la question des vitamines. Littérature étrangère, 1921. — *Bull. Soc. Hyg. Alim. Paris*, 1922, X, 317.

K

KAGAWA. — L'isolement de la Vitamine A. — *Progrès médical*, 1922, t. XXXV, 674.

KARGER. — Sur la connaissance du rachitisme. — *Monatschr. f. Kinderh.*, 1920, t. XVIII, p. 21.

KORENCHEVSKY. — Rach. expérim. chez le rat. — *Brit. Med. Jl.*, 1921, II, p. 547.

— Rach. exp. — *New-York Med. J.*, 1922, t. XV, p. 612.

— L'étiologie et la pathologie du rachitisme du point de vue expérimental.

— Le rachitisme spontané du rat. — *Jl. Path. Bact.*, 1925, p. 222.

KRAMER et HOWLAND. — La concentration du phosphore et du calcium dans le sérum du rat. — *Johns Hopkins Hosp. Bull.* 1922, XXXIII, p. 313.

L

LESNÉ DE GENNES et VAGLIANO. — Etiologie et pathogénie du rachitisme. — *Gaz. Hôp. Paris*, 1924, XCVII, 1376.

— Etiologie et pathogénie du rachitisme. Rapport présenté au 4^e Congrès pédiâtres langue française, Paris, septembre 1924 (Masson et Cie, 1924).

LESNÉ et S. SIMON. — Les propriétés anti-rachitiques de l'huile de foie de morue. — Académie des Sciences, séance 7 juin 1926.

LESNÉ, VAGLIANO et CHRISTOU. — Contribution à l'étude du rachitisme expérimental chez le rat. — *Soc. Path. comparée*, 10 juillet 1923.

— Passage dans le lait des vitamines introduites par voie parentérale. — *C. R. Ac. Scie*, 1923, T. 176, p. 1006.

LESNÉ et VAGLIANO. — Différenciation de la Vitamine A et du facteur antirachitique. — *C. R. Ac. Scie*, 1923, Vol. 177, p. 711.

— Production d'un lait de vache doué de propriété anti-rachitique. — *C. R. Ac. Scie*, Paris 1924, Vol. 174, p. 539.

— Influence du lait de femme sur le rachitisme expérimental. — *C. R. Soc. Biol.*, juillet 1921.

M

MAC. CLENDON. — La valeur diagnostique du métabolisme du phosphore dans le rachitisme expérimental. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1921-22, XIX, p. 412.

MAC. CLENDON et H. BAUGUERS. — Rach. exp. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1921-22, p. 59.

MAC. CLENDON et SHUCK. — La présence de la vitamine anti-xérophthalmique et l'absence de la vitamine anti-rachitique dans l'épinard séché. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1923, t. XX, p. 288.

MACKAY (H.-M.). — L'effet d'un régime déficient en graisses animales chez le jeune chat. *Bio. Chem. J.*, 1921, t. XV, p. 19.

- MAC COLLUM. — Synthèse des nucléines dans le corps de l'animal. — *Amer. Jour. Physio.*, 1909, t. XXV, p. 120.
- Effets pathologiques de l'absence de vitamine A et de vitamine anti-rachitique. — *Jl. Amer. Med. Assoc.*, 1923, t. LXXX, p. 694.
- MAC COLLUM et DAVIS. — La nécessité de certains lipoides dans le régime pendant la croissance. — *J. Biol. Chem.*, 1913, t. XV, p. 167.
- Observations sur l'isolement d'une substance dans la graisse de beurre qui possède une influence stimulante sur la croissance. — *J. Biol. Chem.*, 1914, t. XIX, p. 245.
- MAC COLLUM et NINA SIMMONDS. — Differences entre les effets du beurre et de l'huile de foie de morue dans la protection contre le rachitisme dû à un régime pauvre en calcium. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1920-21, XVIII, p. 278.
- Etude du rachitisme expérimental. — *J. Biol. Chem.*, 1921, p. 333.
- Un test biologique délicat pour apprécier les dépôts de calcium. — *J. Biol. Chem.*, 1922, I, p. 41.
- Les effets d'un régime pauvre en calcium et en vitamine A sur la structure histologique des os. — *Amer. Jl. Hyg.*, 1922, II, p. 97.
- Rôle d'une autre substance que la vitamine A dans le développement du rach. exp. — *Jl. Biol. Chem.*, 1922, I, p. 5.
- Effets de l'inanition sur la guérison du rachitisme. — *Johns Hopk. Hospital Bull.*, 1922, XXXIII, p. 31.
- Conditions à remplir pour étudier sur l'animal les effets anti-rachitiques des divers facteurs. — *Johns Hopk. Hospital Bull.*, 1922, XXXIII, p. 296.
- MAC COLLUM, BECKER et SHIPLEY. — Etude sur le rach. exp. XXI de la démonstration expérimentale d'une vitamine qui favorise la calcification. — *Jl. Biol. Chem.*, 1922, LIII, p. 293.

MAC COLLUM, NINA SIMMONDS, BECKER et SHIPLEY. — Un régime composé principalement de substances alimentaires purifiées pour employer avec le « Line Test » pour l'étude de la vitamine D. — *Jl. Biol. Chem.*, 1925, LXV, p. 97.

— Etudes expérimentales sur le rachitisme. — *J. Biol. Chem.* 1922, III, p. 292.

MAC COLLUM, SIMMONDS, PARSON, SHIPLEY et PARK. — Etude sur le rach. exp. I. Production du rach. et de maladies similaires chez le rat par des régimes déficients. — *Jl. Biol. Chem.*, 1920-21, XLV, p. 333.

MAC COLLUM, SIMMONDS, SHIPLEY et PARK. — Comparaison de l'huile de foie de morue et du beurre quant à leurs actions de protection sur les effets d'un régime insuffisant en calcium. — *Proc. Soc. Exp. Chem. et Med.*, 1921, XVIII, p. 275.

— Etude sur le rach. exp. — VIII. Détermination du rach. par un régime pauvre en phosphore et en vitamine A. — *Amer. Jl. Biol. Chem.*, 1921, XLVII, p. 507.

— Etude sur le rach. exp. — XII. Y a-t-il une substance autre que la vitamine lipo-soluble A associée avec certaines matières grasses qui joue un rôle important dans le développement osseux ? — *Jl. Biol. Chem.*, 1922, L, p. 5.

MAC COLLUM. — *John Hop. Hosp. Bull.*, 1922, XXXIII, p. 295.

— *Jl. Biol. Chem.*, 1922, LIII, p. 295.

MAINA. — Etude sur l'huile de foie de morue : provenance, composition, principes actifs, qualité commerciale, propriétés thérapeutiques, usage et dose. — *Biol. Chim. et Far.*, Milano, 1925, LIV, p. 321.

MARFAN (A.-B.). — Le rachitisme (Maladies des os), in Gilbert et Thoinot. — Baillière, 1911.

— Quatre leçons sur le rachitisme. — Nourrissons, Paris, 1922, X, pp. 65, 145, 228, 289.

- Le rach. exp. à propos de travaux récents. — Nourrisson, Paris, 1923, XI, p. 121.
- Quatre leçons sur le rachitisme. — Baillière, 1923.
- Le rachitisme. — *Presse Méd.*, 1925, n° 1, p. 1.
- Le rachitisme expérimental. — *Presse Méd.*, 1925, n° 4, p. 49.
- Rachitisme et huile de foie de morue. — *Presse Méd.*, 1925, p.
- MARFAN et BAUDOIN. — Lésions microscopiques des os rachitiques. — *Jl. de Phys. et de Path. générale*, 1909.
- MELLANBY. — Sur la part du « facteur accessoire » dans la production du rach. exp. — *Proc. Phys. Soc.*, janvier 1918. — *Jl. Phys.*, 1918, II. — *Jl. Phys.*, 1918, LII.
- Recherches exp. sur le rach. — *Lancet*, 1919, I, p. 407.
- Nouvelle démonstration de la part jouée par le facteur liposoluble A dans l'étiologie du rach. — *J. Phys. Proc.*, 1919, LIII.
- Rach. exp. — *Med. Res. Council Special Reports*. Série n° 61, 1921.
- MOURIQUAND. — Note sur le rach. et la nutrition osseuse. — *Paris Médical*, 1923.
- MOURIQUAND et MICHEL. — Sur les conditions expérimentales d'action de l'huile de foie de morue. Son pouvoir ostéodystrophique en présence d'un régime déficient. — *C. R. Acad. Sciences*, 1923, CLXXVI, p. 338.
- MYERS et VEGTLIN. — Isolement chimique des vitamines. — *Jl. Biol. Chem.*, 1920, XLII, p. 198.

N

- NATHAN. — Le rachitisme est-il une maladie par carence ? — *Presse Méd.*, 1920, p. 577.
- Vitamines et rachitisme. — *Presse Méd.*, 1921, p. 826.
- NELSON et H. STEENBOCK. — De l'impossibilité de précipiter les facteurs anti-xérophthalmique et anti-rachitique par la digitonine. — *Jl. Biol. Chem.*, 1925, LXIV, p. 299.

O.

ORGLER. — Les échanges du calcium chez l'enfant bien portant et chez l'enfant rachitique. — *Ergebr. d. inn. Med. und Kinderh.*, 1912, VIII, p. 142.

OSBORNE et MENDEL. — Expériences de nutrition avec des matières alimentaires isolées. — Part I et II Carnégie Institution, Washington, 1911, Public. 156.

— Expériences d'alimentation avec des régimes sans graisses. — *Jl. Biol. Chem.*, 1912, XII, p. 81.

— Relations de la croissance avec les constituants chimiques du régime. — *Jl. Biol. Chem.*, 1913, XV, p. 311.

— Influence de la graisse de beurre sur la croissance. — *Jl. Biol. Chem.*, 1913-14, XVI, p. 423.

— Influence de l'huile de foie de morue et de certaines autres graisses sur la croissance. — *Jl. Biol. Chem.*, 1914, XVII, p. 401.

— Nutrition et croissance. — *Jl. Amer. Med. Assoc.*, 1915, LXIV, p. 1539.

— Stabilité de la substance activant la croissance dans la graisse du beurre. — *Jl. Biol. Chem.*, 1916, XXIV, p. 37.

OSBORNE, MENDEL et PARK. — Production expérimentale du rachitisme avec des régimes de substances alimentaires purifiées. — *Proc. Soc. Biol. Med.*, 1923, XXI, p. 87.

P

PAPPENHEIMER. — Modifications anatomiques observées pendant la guérison du rach. exp. du rat sous l'influence de l'huile de foie de morue et de ses dérivés actifs. — *Jl. Exp. Méd.*, 1922, XXXVI, p. 335.

— Le rach. exp. — *Vie Médicale*, Paris, 1923, p. 479.

— Le rach. exp. — Soc. Path. comparée, 5 septembre 1923.

— Etude expérimentale du rachitisme et ses applications cliniques. — *Marseille Médical*, 1923, LX, p. 909.

- L'étude expérimentale du rachitisme. Applications à la clinique. — *Jl. de Médecine de Lyon*, 5 mai 1923.
- PAPPENHEIMER et MAC CANN. — Les effets de diverses modifications des régimes rachitisants. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1920-21, XVIII, p. 267.
- PAPPENHEIMER, MAC CANN et ZUCKER. — Variations des éléments du régime rachitisant. — *Jl. Exp. Med.*, 1922, XXXV, p. 421.
- Effets des variations des éléments constituant des régimes rachitisants. — *Jl. Exp. Med.*, 1922, XXXV, p. 447.
- PAPPENHEIMER, MAC CANN ZUCKER, HESS. — Les effets de quelques modifications dans le régime déterminant le Rach. expérimental du rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.* XVIII, p. 267.
- PARK et HOWLAND. — Constatations radiologiques de l'influence de l'huile de foie de morue dans le rachitisme. *Johns Hosp. Bull.* 1921, XXXII, p. 341.
- PARK, RUTH, A. GUY et POWERS. — L'influence régulatrice de l'huile de foie de morue dans le métabolisme du calcium et du phosphore. — *Amer. Jl. Disease of child.*, 1923, XXVI, p. 103.
- PARK et SHIPLEY. — Est-il plus d'une sorte de rachitisme ? — *Amer. Jl. Des. Child.*, 1922, XXXIII, p. 94.
- PÉLISSIER. — Traitement du rachitisme. — *Médecine*, Paris, 1922, IV, 882.
- PENAN et SIMONNET. — Régimes simples carencés en facteur liposoluble A. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1922, IV, p. 192.
- PICHON. — Les causes du rachitisme d'après quelques travaux anglo-saxons récents. — *Paris Médical*, 1922, XLV, p. 595.
- POULSSON. — Note sur la durabilité de la vitamine A de l'huile de foie de morue. — *Bio. Ch. Jl.*, 1924, XVIII, p. 919.
- De la vitamine A et de l'huile de foie de morue. — *Presse Médicale*, 1924, n° 14, p. 144.

S

- SCHABAD. — *Zeitschr. für klin. Med.*, n° 66, p. 257.
- *Zeitschr. für klin. Med.*, 1909, n° 68, p. 94.
- *Zeitschr. für klin. Med.*, n° 69, p. 435.
- *Zeitschr. für klin. Med.*, n° 46, p. 823.
- Les échanges phospho-calciques dans le rachitisme. — *Zeitschr. für klin. Med.*, 1910, XIX, p. 435.
- SCHERMAN et PAPPENHEIMER. — De la production du rachitisme du rat par un régime et de sa prévention par un sel inorganique. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1920-21, XVIII, p. 193. — *Jl. Med. Exp.*, 1921, XXXIV, p. 189.
- SCHLOSS. — Le métabolisme du phosphore. — *Deuts. Med. Woc.*, n° 39, p. 1505. — *Arch. für kinderh.*, n° 63, p. 259.
- SCHLUTZ et MORSE. — Une note sur la photo-activité de l'huile de foie de morue. — *Proc. Soc. Exp. Med.*, 1925, XXII, p. 555.
- Observations spectroscopiques sur les huiles de foie de morue. — *Americ. Jl. Disease Child.*, 1925, XXX p. 189.
- SCHMIDT. — Pathologie générale et anatomie pathologique des os. — *Ergebnisse d'Allg. Path.*, 1897, 1899, p. 531.
- Rapport sur le rachitisme et l'ostéomalacie. — *Verhandlung Deutsche Path. Gesells.*, Léna, 1909.
- SCHMORL. — Anatomie pathologique, histologie et pathogénie du rachitisme osseux. — *Ergebnisse d. univ. Med. und Kinderh.*, 1909, p. 403.
- SHIPLEY. — Etude sur le rach. exp. — *Jl. Bone et Joint Surgery*, 1922. — Les erreurs du régime et leurs rapports avec la calcification des os. — *J. Am. Med. Asso.*, 1922, p. 1563.
- SHIPLEY, KINNEY et MAC COLLUM. — Etude sur le rachitisme expérimental. — XXIV. Les effets de certains extraits de tissus végétaux sur le rach. aigu. — *Jl. Biol. Chem.*, 1924, LIX, p. 165.

- Une étude des effets anti-rachitiques de certaines huiles. — *Jl. Biol. Chem.*, 1924, LIX, p. 177.
- SHIPLEY et PARK. — Effets de l'huile de foie de morue dans le rachitisme expérimental. — *Am. Jl. Hyg.*, 1921, I, p. 512.
- L'effet de l'huile de foie de morue dans le rachitisme expérimental. — *Jl. Biol. Chem.*, 1921, XIV, p. 343.
- Etude sur le rachitisme expérimental. Les effets du strontium sur la structure des os. — *Johns Hop. Hosp. Bull.*, 1922, XXIII, p. 216.
- La fonction du facteur organique dans l'huile de foie de morue. — *Amer. Jl. Child.*, 1922, XXVIII, p. 91.
- SHIPLEY, PARK, NINA SIMMOND. — Etude sur le rachitisme expérimental. — III. Ressemblance fondamentale du rachitisme humain avec celui provoqué par les régimes pauvres en phosphore. — *Johns Hop. Hosp. Bull.*, 1921, XXXII, p. 160.
- Etude sur le rachitisme expérimental. — VII. L'effet relatif de l'huile de foie de morue contrastant avec celui du beurre comme protecteur de l'organisme soumis à un régime déficient en calcium, normal en phosphore. — *Amer. Jl. Hyg.*, IV, 512.
- SHULTZER. — Le métabolisme du phosphore et du calcium chez les jeunes rats soumis au régime rachitigène riche en calcium sous l'influence des rayons ultra-violet, de l'huile de foie de morue et des phosphates. — *C. R. Soc. Biol.*, 1925, XCIII, p. 1005 et p. 1008.
- R. SIMON et ALLENBACH. — Recherches sur le rachitisme expérimental. Etude histologique du squelette de rats arrêtés dans leur croissance après avoir été soumis au régime rachitisant de Mc. Collum. — *Bull. et Mém. Soc. Anat. Paris*, 1923, XCIII, p. 721.
- SIMONNET. — Le rachitisme expérimental. — *Soc. Path. comparée*, 8 mai 1922.
- Le rachitisme expérimental. — *Bull. Soc. Hyg. Aliment. Paris*, 1923, XI, p. 88.

- Le facteur lipo-soluble A. — *Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1923, V, p. 539.
- Le facteur lipo-soluble A. La croissance et la reproduction. — Thèse sciences, Paris, 1925.
- SOUTHGATE. — Note sur l'effet des hautes températures sur le facteur accessoire contenu dans l'huile de foie de morue.
- STAMMERS. — Expérience d'alimentation en connection avec les vitamines A et B. — VII. Le contenu en vitamine de l'huile de foie de morue et de l'extrait de malte. — *Bio. Chem. Jl.*, 1924, XVIII, p. 13.
- STEENBOCK, HART, JONES et BLACK. — Les vitamines lipo-solubles. Le phosphore inorganique et le calcium du sang servant comme critère dans la démonstration de l'existence d'une vitamine anti-rachitique spécifique. — *Jl. Biol. Chem.* 1923-25, CVIII, p. 59.
- STEENBOCK, JONES, HART. — Stabilité de la vitamine anti-rachitique à la saponification. — *Jl. Biol. Chem.*, 1923-25, CVIII, p. 383.
- STEENBOCK et NELSON. — Détermination d'une propriété calcifiante dans un régime produisant le rachitisme par l'énergie radiante. — *Jl. Biol. Chem.*, 1924, p. 235.
- STEENBOCK, SELL et BUELL. — Vitamines lipo-solubles. — *Jl. Biol. Chem.*, XLVII, p. 89.

T

- TAKAHASHI. — Proc. Japan. Chem. Soc. — *J. Chem. Soc. Jap.*, 1922, XLIII, 828.
- TOZER. — Effet sur le cobaye de la privation de la vitamine A et du facteur anti-scorbutique. — *Jl. Path. et Bact.*, 1921, XXIV, p. 306.
- TRIPPIER. — Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales, I, p. 657. Edit. 1874.
- TURPIN. — Le rachitisme expérimental. — *Progrès Médical*, 1923.

W

WAGNER et WIMBERGER. — Observations cliniques sur la valeur des huiles de foie de morue oxydées dans le traitement du rachitisme. — *Lancet*, 1924, CCVII, p. 55.

Z

ZILVA. — *Lancet*, 1922, p. 1243.

ZILVA et MIURA. — *Bio. Chem. Jl.*, 1921, XV, p. 654.

ZUCKER. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1923, XX.

ZUCKER, JONSON et BARNETT. — L'équilibre acides bases dans le régime rachitisant. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1922-23, XX, p. 20.

ZUCKER et MATZNER. — Sur l'action pharmacologique du principe actif de l'huile de foie de morue. — *Proc. Soc. Exp. Biol. et Med.*, 1923, XXI, p. 186.

ZUCKER, PAPPENHEIMER et MARION BARNETT. — Observations sur l'huile de foie de morue dans le rachitisme. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1922, XIX, p. 167 bis.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette
